

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brolucizumab (Beovu®)*

Novartis Pharma GmbH

### **Modul 3 B**

*Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) bei Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 22.04.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	15
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	18
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	39
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 .....	40
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	47
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer .....	47
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	51
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	55
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	61
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen .....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	64
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 .....	65
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen .....	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	74
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	75
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 .....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	77
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 .....	79

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 3-1: Empfehlungen für die Therapie des DMÖ laut Stellungnahme der Fachgesellschaften .....	15
Tabelle 3-2: Datenquellen zur Diabetes-Prävalenz in Deutschland.....	20
Tabelle 3-3: Diabetes-Prävalenz in Deutschland laut IQWiG Arbeitspapier .....	21
Tabelle 3-4: Anstieg der Diabetes-Prävalenz in Deutschland von 2009 bis 2015 nach Goffrier et al. ....	21
Tabelle 3-5: Berechnung der Untergrenze der Diabetes-Prävalenz in der GKV für 2022 .....	22
Tabelle 3-6: Berechnung der Obergrenze der Diabetes-Prävalenz in Deutschland für das Jahr 2022 .....	24
Tabelle 3-7: Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2022 .....	24
Tabelle 3-8: Herleitung des Anteils an unter und über 18-jährigen Diabetikern.....	25
Tabelle 3-9: Anzahl an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2022 .....	25
Tabelle 3-10: Angaben zur Prävalenz des DMÖ aus Literaturquellen .....	26
Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit VB-DMÖ an den Diabetikern .....	30
Tabelle 3-12: Berechnung der absoluten VB-DMÖ Prävalenz.....	32
Tabelle 3-13: Angaben zur Inzidenz des DMÖ aus Literaturquellen .....	33
Tabelle 3-14: Anteil der inzidenten Patienten mit VB-DMÖ an den Diabetikern.....	33
Tabelle 3-15: Berechnung der absoluten VB-DMÖ Inzidenz.....	34
Tabelle 3-16: Prognose für die Prävalenz von Diabetes mellitus und VB-DMÖ bei Erwachsenen.....	36
Tabelle 3-17: Prognose für die Inzidenz von Diabetes mellitus und VB-DMÖ bei Erwachsenen.....	37
Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	38
Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	48
Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	52
Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	56
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	60
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	62
Tabelle 3-28: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan ..	74
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	78

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Schritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation.....	19
Abbildung 3-2: Minimale und maximale Injektionshäufigkeit im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren .....	50

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung)
BCVA	Bestmöglich korrigierte Sehschärfe (Best Corrected Visual Acuity)
BDR	Hintergrund-Diabetische Retinopathie (Background Diabetic Retinopathy)
BVA	Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands
CSMO	Klinisch signifikantes Makulaödem (Clinically Significant Macular Oedema)
DaTraV	Datentransparenz-Verordnung
Destatis	Statistische Bundesamt
DMÖ	Diabetisches Makulaödem
DOG	Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft
DR	Diabetische Retinopathie
EPAR	European Public Assessment Report
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EU	Europäische Union
EURETINA	European Society of Retina Specialists
FA	Fluoreszeinangiografie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GHS	Gutenberg Health Study
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HbA1c	Hämoglobin A1c
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
IVOM	Intravitreale operative Medikamentenapplikation
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MP	Makulopathie
NPDR	Nicht-proliferative diabetische Retinopathie
OCT	Optische Kohärenztomografie
PDR	Proliferative Retinopathie

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
PPDR	Prä-proliferative Retinopathie
PSUR	Periodic Safety Update Report
RG	Retinologische Gesellschaft
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
T1D	Typ-1-Diabetes
T2D	Typ-2-Diabetes
T3D	Typ-3-Diabetes
T4D	Typ-4-Diabetes
u. a.	Unter anderem
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
VB-DMÖ	Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zur besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter und implizieren keinesfalls eine Präferenz oder Wertung.

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Brolucizumab (Handelsname Beovu<sup>®</sup>) wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (2):

Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Brolucizumab:

- Ranibizumab oder **Aflibercept**

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde Aflibercept als zVT gewählt.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

Zum hier relevanten Anwendungsgebiet fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA am 27. Januar 2021 statt (2020-B-345) (2). Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben ist, wurden Ranibizumab oder Aflibercept vom G-BA als zVT bestimmt. Dieser Festlegung wird mit der Wahl von Aflibercept als zVT gefolgt.

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte anhand der Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2020-B-345).

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-345. 2021.

### 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

#### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

#### **Beschreibung der Erkrankung**

Das diabetische Makulaödem (DMÖ) ist eine mögliche Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus (1). Generell kann in die folgenden Diabetes-Typen unterschieden werden, wobei Typ-1- und Typ-2-Diabetes in der Ophthalmologie die klinisch relevantesten sind. Die Einteilung beruht auf den Ursachen des jeweiligen Diabetes-Typs:

- Typ-1-Diabetes (T1D): absoluter Insulinmangel verursacht durch eine Autoimmun-erkrankung, bei der die insulinproduzierenden Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden (2)
- Typ-2-Diabetes (T2D): relativer Insulinmangel verursacht durch gestörte Insulinfreisetzung oder verminderte Insulin-Sensitivität der Körperzellen (3)
- Typ-3-Diabetes (T3D): Hierunter werden sonstige seltenere Ursachen für einen Diabetes mellitus subsummiert. Diese können Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sowie des Hormonsystems, genetische Defekte oder Nebenwirkungen auf bestimmte Therapien umfassen (4, 5).
- Typ-4-Diabetes (T4D): in der Schwangerschaft diagnostizierter Diabetes (auch Schwangerschafts- oder Gestationsdiabetes) (6)

Von diabetischer Retinopathie spricht man bei Vorliegen von ophthalmoskopisch erkennbaren Veränderungen wie Mikroaneurysmen oder Punktblutungen in der Netzhaut (7). Diese mikrovaskuläre Komplikation zeichnet sich durch die krankhafte Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit im Bereich des schärfsten Sehens im menschlichen Auge – in der Makula (auch Gelber Fleck genannt) – aus. Wenn sich im Bereich der Makula neue, krankhafte Gefäße bilden, spricht man von der diabetischen Makulopathie. Tritt aus den neugebildeten Gefäßen Flüssigkeit aus, entsteht das DMÖ (7).

Ein DMÖ kann in jedem Stadium der Diabeteserkrankung auftreten und wesentliche Auswirkungen auf die Sehschärfe der Betroffenen haben (8). Die Visusbeeinträchtigung im Rahmen des DMÖ entsteht zum einen durch die flüssigkeitsbedingte Streuung des Lichtes, die bei den

Patienten zu einer Verminderung der Kontrastschärfe und zum Verschwommensehen führt. Zum anderen führt das irreversible flächige Absterben von retinalen Zellen zur Skotombildung, d. h. zu einem Gesichtsfeldausfall des betroffenen Bereiches (9).

Diabetische Netzhauterkrankungen wie das DMÖ sind die häufigste Erblindungsursache bei Menschen im erwerbsfähigen Alter in Deutschland (10). Ein DMÖ kann in jedem Lebensalter als Diabetesfolgeerkrankung auftreten: Der überwiegende Teil der Diabetes-Patienten ist von einem T2D betroffen (90 %, (11)). Das mittlere Alter bei Diagnose eines T2D beträgt ca. 62 Jahre und Schätzungen zufolge liegen im Mittel sechs Jahre zwischen Krankheitsbeginn und Diagnose (12, 13). Während dieser Latenzzeit können sich bereits Folgeerkrankungen manifestieren (14-16). Im Gegensatz zum T2D manifestiert sich der T1D überwiegend im Kindes- und Jugendalter, kann jedoch auch bei Erwachsenen erstmalig diagnostiziert werden (17, 18).

### ***Pathogenese / Krankheitsverlauf***

In die Pathogenese des DMÖ ist ein Vielfaches an Faktoren involviert (8). Ein Diabetes mellitus zeichnet sich vor allem durch Hyperglykämien aus, die eine komplexe Kaskade molekularer und zellulärer Ereignisse auslösen (19) und dabei exzessiv freie Radikale freisetzen und oxidativen Stress verursachen (8). Diese Vorgänge aktivieren multiple Pfade, vor allem solche, die mit Angiogenese und Entzündung im Zusammenhang stehen (8). Durch den oxidativen Stress wird aufgrund von Gewebhypoxie und vermehrter Freisetzung des Hypoxie-induzierten Faktors  $1\alpha$  die Produktion von VEGF hochreguliert. Dies führt zu erhöhter Durchlässigkeit der Netzhautgefäße, Vasodilatation, Ansammlung von mononuklearen Leukozyten in der Netzhaut und schließlich pathologischer Neubildung von Netzhautgefäßen (Angioneogenese) (8, 20). Als Reaktion auf den oxidativen Stress werden neben VEGF noch weitere inflammatorische Zytokine hochreguliert, darunter Interleukin 6, Interleukin 8, Tumornekrosefaktor  $\alpha$ , Nuklearfaktor- $\kappa B$ , Leichtkettenverstärker von aktivierten B-Zellen, Proteinkinase C, monozytochemotaktisches Protein und Stickstoffoxid-Synthase. Diese Zytokine bewirken Entzündungen und andere parainflammatorischen Prozesse, wie Aktivierung des komplementären Pfades, Ansammlung von Leukozyten und Makrophagen in der Netzhaut, Leukostase und Beschädigung der Blut-Retina-Schranke (21). Zusätzlich zu diesen biologischen Prozessen kommt auch das vitreomakuläre Interface als ursächlich für das DMÖ in Betracht (8).

Im Auge kommt es aufgrund der oben beschriebenen Vorgänge zu strukturellen und zellbiologischen Veränderungen der retinalen Kapillaren. Diese mikrovaskuläre Komplikation wird als Diabetische Retinopathie (DR) bezeichnet und tritt in zwei Formen (nicht proliferative [NPDR] und proliferative [PDR]) mit unterschiedlichem Schweregrad auf. Diese Gefäßveränderungen führen zu Ischämien des umgebenden Netzhautgewebes, welche eine erhöhte VEGF-Freisetzung nach sich ziehen (22, 23). Diese wiederum bedingt eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität (24). Das aufgrund der austretenden Flüssigkeit entstehende DMÖ ist also unter anderem auf eine Störung der Blut-Retina-Schranke infolge erhöhter VEGF-Freisetzung zurückzuführen. Schlussendlich kommt es durch das Ödem zu einer weiteren Ischämie des Netzhautgewebes, wodurch die Angioneogenese gefördert wird und die Photorezeptoren bzw. neuronalen Zellen irreversibel beschädigt werden (9, 25).

### ***Symptomatik***

Anfänglich bleibt die diabetische Retinopathie meist ohne Symptome. Zudem leiden Menschen mit Diabetes oft an Sehbeeinträchtigungen, die durch schwankende Blutzuckerspiegel hervorgerufen werden, wodurch die schleichend einsetzenden Symptome eines DMÖ lange un bemerkt bleiben (7). Bei der mäßigen Form sind vermindertes Farbsehen sowie eine Kontrastveränderung möglich. Das schwere Stadium wird in der Regel durch verminderte Sehkraft ergänzt. Die folgenden Warnzeichen deuten auf die Entwicklung einer Netzhautkomplikation hin (26):

- Plötzliche Visusveränderungen oder
- nicht korrigierbare Visusverschlechterungen

Wenn die Makula betroffen ist:

- Leseschwierigkeiten bis zum Verlust der Lesefähigkeit
- Farbsinnstörungen
- eine allgemeine Sehverschlechterung im Sinne von Verschwommensehen
- „Rußregen“ vor dem Auge durch Glaskörperblutungen bis zur praktischen Erblindung durch persistierende Glaskörperblutungen oder bei traktiven Netzhautablösungen.

Jedoch sind diese Symptome eher unspezifisch, zumal bei Diabetespatienten häufig zusätzlich Katarakt oder andere Sehbeeinträchtigungen vorliegen. So wird auch ein signifikantes DMÖ möglicherweise erst nach der Entstehung irreversibler Schäden diagnostiziert (7).

Unbehandelt kann ein DMÖ zum Verlust des zentralen Sehfeldes führen. Dies passiert jedoch nicht zwangsläufig. Auch bei ausgeprägten Ödemen bleibt die volle Sehschärfe gelegentlich erhalten (7).

### ***Risikofaktoren***

Der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung und Progredienz der diabetischen Retinopathie ist die chronische Hyperglykämie (27). Daneben ist vor allem die arterielle Hypertonie Risikofaktor für das Auftreten eines DMÖ (27). Als weitere Risikofaktoren werden Diabetesdauer, hormonelle Umstellungen, plötzliche Absenkung des HbA<sub>1c</sub>-Werts sowie das Vorliegen einer Nephropathie oder einer Fettstoffwechselstörung (Hyperlipidämie) genannt (26, 27).

### ***Diagnose***

Zur Differentialdiagnose eines DMÖ werden aktuell die Optische Kohärenztomografie (OCT) und die Fluoreszeinangiografie (FA) eingesetzt.

Die OCT erlaubt ähnlich wie ein Ultraschall die Abbildung einzelner Netzhautschichten; so können in histologieähnlicher Schnittbilddarstellung typische Anzeichen der Erkrankung aufgedeckt werden (7): Mit Hilfe der OCT erfolgt die Beurteilung und Lokalisierung eines Netzhautödems, des Zustandes der Photorezeptoren, der Dicke der Nervenfaserschicht und der Glaskörper-Netzhaut-Verbindung (27). Die OCT erlaubt eine genauere Diagnostik und Prognose

als andere Verfahren, deswegen wird ihr Einsatz in Stellungnahmen und Leitlinien klar empfohlen (26-28). Die OCT-Angiografie erlaubt zusätzlich die Lokalisierung von avaskulären Arealen, Identifizierung einer Vergrößerung der fovealen avaskulären Zone, Nachweis von Neovaskularisationen und mikrovaskulären Alterationen (27).

Die Fluoreszeinangiografie (FA) ist ein invasives Verfahren und ihr Einsatz deshalb für regelmäßige Verlaufsuntersuchungen eher nicht geeignet (7). Für die initiale Therapieplanung und Differenzialdiagnose stellt die FA ein wichtiges Instrument dar, da man mit ihr diabetische Gefäßänderungen (Mikroaneurysmen, Ischämien) genau erkennen und undichte Stellen der Blut-Retina-Schranke lokalisieren kann (7).

Zur Verlaufskontrolle eignet sich darüber hinaus die digitale Farbfotografie der Netzhaut (27).

### **Klassifikation und Einteilungen**

Das DMÖ ist als eine Verdickung der Retina in einem Bereich innerhalb eines Papillendurchmessers um die Fovea, zusammen mit Mikroaneurysmen oder Netzhautblutungen definiert (8).

Frühere Arbeiten beschrieben das klinisch signifikante DMÖ (29, 30) wie folgt:

- Umschriebene retinale Verdickung innerhalb eines Radius von 500 µm um die Fovea und/oder
- Lipidablagerungen innerhalb eines Radius von 500 µm um die Fovea, begleitet von einer retinalen Verdickung in diesem Areal und/oder
- retinale Verdickung(en) in einer Größe von mindestens einer Papillenfläche innerhalb eines Radius von einem Papillendurchmesser um die Fovea.

Nach Einführung der OCT als Methode zur Bestimmung eines DMÖ wurde die oben beschriebene Einteilung obsolet (8). Die OCT zeigt eindeutig den Bereich mit Flüssigkeitsansammlung in der Netzhaut sowie Verdickungen. Aktuell stellt das wichtigste Diagnosekriterium für ein DMÖ die Foveabeteiligung dar.

Ein DMÖ kann in die folgenden klinischen Stadien eingeteilt werden (27):

- mild: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate außerhalb der Makula
- mäßig: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate bis an das Zentrum der Makula reichend, aber nicht einschließend
- schwer: Verdickung der Netzhaut und/oder harte Exsudate im Zentrum der Makula

### **Charakterisierung der Zielpopulation**

Die Zielpopulation des vorliegenden Dokuments sind Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ.

Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

### Behandlungsmöglichkeiten gemäß aktueller Therapieempfehlungen

Für den deutschen Versorgungskontext ist insbesondere die gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), der Retinologischen Gesellschaft (RG) und des Berufsverbands der Augenärzte Deutschlands (BVA) zur Therapie des diabetischen Makulaödems relevant (28). Daneben spielt auch noch die europäische Leitlinie der European Society of Retina Specialists (EURETINA) eine Rolle (31).

Ein Überblick über die Therapieoptionen bei einem DMÖ und deren jeweilige Zulassung sowie Empfehlungen laut der Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften ist in Tabelle 3-1 dargestellt.

Tabelle 3-1: Empfehlungen für die Therapie des DMÖ laut Stellungnahme der Fachgesellschaften

Therapieoption	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Empfehlungen (28)
IVOM mit VEGF-Inhibitoren	<i>Aflibercept</i> : „bei Erwachsenen zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“ (32) <i>Ranibizumab</i> : „Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)“ (33)	- Bei DMÖ mit fovealer Beteiligung und Sehbeeinträchtigung (Visus-Untergrenze 0,05) - Für den Einsatz von VEGF-Inhibitoren spricht die höhere Rate okulärer Nebenwirkungen nach intravitrealen Steroiden (Anstieg Augeninnendruck, Linsentrübung) - Eine IVOM soll bei fehlender fovealer Beteiligung nicht angeboten werden
Steroid-Implantate/ -IVOM	<i>Dexamethason-Implantat</i> : „zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Sehbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ), die pseudophak sind oder auf eine Therapie mit Nicht-Kortikosteroiden unzureichend ansprechen oder bei denen diese als unpassend angesehen wird“ (34) <i>Fluocinolon-Implantat</i> : „zur Behandlung von Sehstörungen in Verbindung mit chronischem diabetischem Makulaödem (DMÖ) inzidiert, das auf verfügbare Therapien nur unzureichend anspricht“ (35) <i>Triamcinolon-IVOM</i> : Off-Label (28)	- Bei DMÖ mit fovealer Beteiligung und Sehbeeinträchtigung (Visus-Untergrenze 0,05) - Risiko für erhöhten Augeninnendruck: separate augenärztliche Kontrollen nötig - Mögliche Kontraindikation: vorbestehendes Glaukom - Für den Einsatz von Depotsteroiden spricht die niedrigere Anzahl von IVOM - Eine IVOM soll bei fehlender fovealer Beteiligung nicht angeboten werden
Lasertherapie	<i>Focal/grid laser</i> als nicht-medikamentöse Therapie	- Geringerer Nutzen als IVOM

Therapieoption	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Empfehlungen (28)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Alternative Anwendung möglich bei DMÖ mit fovealer Beteiligung, wenn die Stellen der Leckage für eine Laserkoagulation gut zugänglich sind</li> <li>- Eine additive fokale Lasertherapie sollte wegen Nachteilen für das Visus-Ergebnis nicht frühzeitig, d. h. vor dem 6. Monat einer IVOM-Behandlung erfolgen</li> <li>- Kann bei Visus-bedrohendem DMÖ ohne Foveabeteiligung angeboten werden</li> </ul>
IVOM: intravitreale operative Medikamentenapplikation, VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, DMÖ: diabetisches Makulaödem		

Neben der direkten Behandlung des Auges ist es wichtig, dass die Grunderkrankung Diabetes mellitus sowie weitere Risikofaktoren wie z. B. Bluthochdruck adäquat von den jeweiligen Fachärzten behandelt werden, da sie den Krankheitsverlauf am Auge beeinflussen können (28).

Bevor eine Therapie des DMÖ begonnen wird, soll eine differenzierte Diagnosestellung und Aufklärung des Patienten erfolgen, um alle Risiken und Vorteile einer Behandlung mit dem Patienten gemeinsam abwägen zu können. Eine intravitreale operative Medikamentenapplikation (IVOM) wird empfohlen, wenn aufgrund des Befundes eine positive Entwicklung erwartet werden kann und wenn eine foveale Beteiligung mit Visusbeeinträchtigung vorliegt (28).

Laut EURETINA hat sich eine IVOM mit VEGF-Inhibitoren als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung eines DMÖ etabliert (31). Auch in der Stellungnahme der deutschen Fachgesellschaften wird auf die höhere Rate an Nebenwirkungen bei Kortikosteroiden hingewiesen wie z. B. der Anstieg des Augeninnendrucks sowie Linsentrübungen (28). Steroid-Implantate werden laut EURETINA eher als zweite Behandlungsoption überwiegend bei chronisch anhaltendem DMÖ angewendet (31). Zudem sind die Steroid-Implantate zur Behandlung des DMÖ nur mit Einschränkungen zugelassen (Tabelle 3-1). Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption stellt die Lasertherapie dar, welche jedoch im Vergleich zu den VEGF-Inhibitoren weniger wirksam ist und seit Einführung der VEGF-Inhibitoren nicht mehr die Therapie erster Wahl bei einem DMÖ mit fovealer Beteiligung ist (28, 31).

Die VEGF-Inhibitoren Aflibercept und Ranibizumab sind seit mehreren Jahren zur Behandlung eines DMÖ zugelassen (36, 37). Für die Behandlung des DMÖ wurde ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis nachgewiesen, indem eine überlegene Wirksamkeit von Aflibercept und Ranibizumab im Vergleich zum damaligen Behandlungsstandard (Laser-Photokoagulation) in großen Phase-3-Studien gezeigt wurde (38-41).

Eine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren wird mit monatlichen intravitrealen Injektionen initiiert. Die weitere Behandlung erfolgt anschließend je nach genauem Wortlaut der Fachinformation in flexiblen Schemata oder in einem fixen Schema mit wiederholten Injektionen in festen Zeitabständen. Die flexiblen Schemata dienen dazu, die Injektionshäufigkeit bedarfsgerecht anzupassen (28).

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind sowohl bei einer Therapie mit VEGF-Inhibitoren als auch mit Steroiden notwendig. Bei Letzteren soll vor allem eine engmaschige Überwachung des Augeninnendrucks erfolgen. Wenn auf eine IVOM mit VEGF-Inhibitor unzureichend angesprochen wird, kann laut Empfehlung der Fachgesellschaften der Wechsel auf einen anderen VEGF-Inhibitor oder Steroide in Betracht gezogen werden. Eine Lasertherapie sollte erst sechs Monate nach einer IVOM angewendet werden (28).

### **Therapeutischer Bedarf**

Ophthalmologische Komplikationen eines Diabetes mellitus wie eine diabetische Retinopathie oder ein DMÖ gehören zu den häufigsten Ursachen für Visusverlust vor allem bei Personen im erwerbsfähigen Alter (42-44). Eine Visusbeeinträchtigung führt zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität (45). Zudem nehmen die Produktivität und die Fähigkeit, der beruflichen Tätigkeit nachzugehen, ab (46). Menschen mit beeinträchtigtem Sehen weisen höhere Raten an Depressionen und Angststörungen auf (47). Insbesondere bei älteren Personen kann es zu sozialer Isolation und Schwierigkeiten bei der Fortbewegung kommen. Außerdem ist das Risiko für Verletzungen durch Stürze sowie die Wahrscheinlichkeit, früher ein Pflegefall zu werden, erhöht (42).

Durch die anhaltend steigende Prävalenz von Diabetes mellitus steigt ebenfalls die Zahl an Patienten, die ein erhöhtes Risiko aufweisen, ophthalmologische Komplikationen wie ein DMÖ zu entwickeln (48). Ein systematisches und regelmäßiges Screening bei Diabetes-Patienten ist daher wichtig, um frühzeitig mikrovaskuläre Schädigungen zu erkennen und einer Visusbeeinträchtigung vorzubeugen (28). Unter den fünf bevölkerungsreichsten europäischen Ländern hat bisher jedoch nur Großbritannien ein nationales Screening-Programm eingeführt (48). Leitlinienkonforme Vorsorgeuntersuchungen der diabetischen Retinopathie werden in Deutschland vernachlässigt und zu selten wahrgenommen (1, 49). In einer deutschen Diagnostik-Studie bei 17 Diabetes-Praxen wurde beispielsweise festgestellt, dass sich ca. zwei Drittel der Patienten mit einem DMÖ ihrer Visus-bedrohenden Erkrankung nicht bewusst waren (50). Es ist somit zu erwarten, dass in Deutschland die Anzahl an Diabetes-Patienten, welche ein DMÖ mit Visusbeeinträchtigung entwickeln, steigen wird (28).

Effektive Therapien sind nötig, um im Falle einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ein Fortschreiten der Erkrankung zu verhindern und den Visus zu verbessern. Es gibt Hinweise, dass Patienten mit einem besseren Ausgangsvisus mehr von einer VEGF-Therapie profitieren als Patienten mit einem schlechteren Ausgangsvisus (51). Eine frühzeitige Initiierung der Therapie ist daher wichtig (28).

Für den Therapieerfolg bei Behandlung mit den zur Verfügung stehenden VEGF-Inhibitoren sind außerdem häufige intravitreale Injektionen und Kontrollen essenziell (28). In der Praxis werden Kontroll- und Behandlungstermine jedoch oft nicht eingehalten oder verspätet wahrgenommen (52). Einer retrospektiven Studie aus Deutschland zufolge waren nach einem Jahr bereits 44 % der Patienten nicht mehr therapieadhärent. Von diesen erschienen nur 69,5 % zu einem weiteren, aber verspäteten Termin. Die Behandlungslücken betragen bei diesen Patienten im Mittel 164,9 Tage (53). Zusammenfassend ist die Unterbehandlung durch mangelnde

Adhärenz in der klinischen Praxis der DMÖ-Therapie ein hoher Risikofaktor für einen unzureichenden Therapieerfolg und damit letztlich für einen Visusverlust (53).

Trotz des unbestreitbaren Therapieerfolges mit den wenigen vorhandenen VEGF-Inhibitoren sind weitere Behandlungsoptionen erstrebenswert, damit die Sehschärfe und die Lebensqualität bei einem höheren Anteil an Patienten verbessert werden kann. Patienten würden somit von zukünftigen Therapien profitieren, die langanhaltend und effektiv die Flüssigkeit im Auge reduzieren sowie eine geringere Anzahl der benötigten Injektionen zur Folge haben (54, 55).

### **Deckung des Bedarfs durch Brolucizumab**

Brolucizumab ist neben Aflibercept und Ranibizumab der dritte in Europa zugelassene VEGF-Inhibitor zur Behandlung einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ. Im Vergleich zu den beiden vorher genannten VEGF-Inhibitoren weist Brolucizumab andere Moleküleigenschaften auf. Aufgrund seiner Struktur und geringen Größe ist die Wirkstoffdichte in einer Injektion um ein Vielfaches höher als bei anderen VEGF-Inhibitoren (56).

In Modul 4 B zu diesem Dossier werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Behandlung eines DMÖ mit Brolucizumab im Vergleich zu Aflibercept ausführlich beschrieben. In den zugrunde liegenden Studien KITE und KESTREL konnte beispielsweise gezeigt werden, dass unter Brolucizumab bei einem höheren Anteil an Patienten im Vergleich zu Aflibercept nach einem Jahr keine intra- und subretinale Flüssigkeit mehr vorhanden war (57). Zudem konnte unter Brolucizumab eine ähnliche Veränderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) mit weniger Injektionen im Vergleich zu Aflibercept nach einem Jahr erreicht werden (57). Durch eine geringere Anzahl an benötigten Injektionen kann die Therapiebelastung der Patienten verringert werden (54, 58).

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz, jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

Die Epidemiologie eines DMÖ wird in Deutschland nicht flächendeckend erhoben. Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz eines DMÖ in Deutschland wurden aktuelle Literaturquellen herangezogen.

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz eines DMÖ in diesen Literaturquellen beziehen sich auf Patientenpopulationen mit Diabetes mellitus. Daher wurde bei der Herleitung der Prävalenz und Inzidenz zuerst die Größe der Patientenpopulation mit Diabetes mellitus in Deutschland

geschätzt. Anhand selektierter Literaturquellen wurde daraufhin eine Spanne für die relative Häufigkeit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) bei Patienten mit Diabetes mellitus definiert. Somit konnte eine Spanne für die absolute Häufigkeit der VB-DMÖ in Deutschland berechnet werden (Abbildung 3-1).

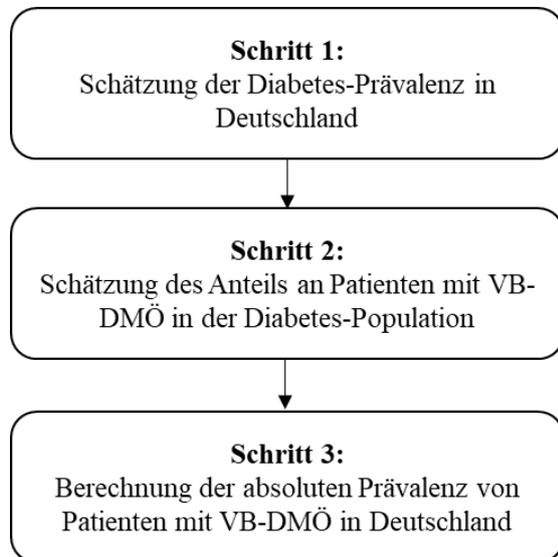


Abbildung 3-1: Schritte zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation

Da sich die Publikationen teilweise in der Methodik, Art der Erhebung der Daten oder Diagnostik unterscheiden, ist mit einer Unsicherheit der Zahlen zu rechnen. Diese Unsicherheit wird durch die Angabe von Spannen berücksichtigt. Im Folgenden wird zuerst ein Überblick über die verfügbaren Angaben zur Häufigkeit des Diabetes mellitus und im Anschluss des DMÖ gegeben.

### **Epidemiologie des Diabetes mellitus**

Der T2D macht mit über 90 % den höchsten Anteil an allen Diabetes-Typen aus (59), gefolgt vom T1D mit ca. 5 – 10 % (60). T3D und T4D stellen somit die selteneren Formen des Diabetes dar. Ein großer Risikofaktor für T2D ist Adipositas, deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten aufgrund des zunehmend sitzenden Lebensstils und erhöhten Konsums von energiereichen Lebensmitteln stark angestiegen ist. In westlichen Ländern resultiert dies darin, dass ca. 15 – 30 % der Erwachsenen von Adipositas betroffen sind (61). Analog zum Anstieg der Prävalenz von Adipositas ist die Diabetes-Prävalenz weltweit, sowohl in Industrieländern als auch in Schwellen- und Entwicklungsländern, ebenfalls stark gestiegen und man spricht daher auch von einer Diabetes-Pandemie (62, 63).

Diabetes mellitus zählt laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) im Jahr 2019 zu den zehn häufigsten Todesursachen weltweit (64). Zudem sind Diabetes-Patienten einem erhöhten Risiko ausgesetzt, im Laufe des Lebens verschiedene makro- und mikrovaskuläre Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, eingeschränkte Nierenfunktion, diabetisches Fußsyndrom, Neuropathie und Retinopathie zu entwickeln (1).

Der Trend der weltweit steigenden Diabetes-Prävalenz zeigt sich auch in Deutschland. Seit 1960 ist die Diabetes-Prävalenz von unter 1 % stark gestiegen und liegt derzeit im Bereich von ca. 7 – 10 % je nach Erhebungsjahr und Studientyp (65-69). Dieser Anstieg ist auf die hohen Neuerkrankungsraten, den demografischen Wandel, und eine sinkende Mortalitätsrate unter den Diabetikern aufgrund einer besseren Versorgung zurückzuführen (1, 70).

Laut des RKI Surveillance Reports hatten im Jahr 2010 7,2 % der 18- bis 79-Jährigen in Deutschland einen bekannten Diabetes und weitere 2 % hatten einen unerkannten Diabetes. Die Prävalenz des bekannten Diabetes ist seit 1998 gestiegen, wohingegen die Prävalenz des unerkannten Diabetes im selben Zeitraum rückläufig war, was möglicherweise durch ein verbessertes Screening erklärt werden kann (70).

### Schritt 1: Schätzung der Diabetes-Prävalenz in Deutschland

Zur Herleitung der Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland wurden die beiden Quellen, welche in Tabelle 3-2 dargestellt sind, herangezogen. Alle Berechnungen zur Herleitung der Diabetes-Prävalenz auf Basis dieser Quellen sind zusätzlich inklusive hinterlegter Formeln zur besseren Nachvollziehbarkeit in einer Excel-Datei „Herleitung der Patientenzahlen“ beschrieben (71).

Tabelle 3-2: Datenquellen zur Diabetes-Prävalenz in Deutschland

Quelle	Methodik/Datengrundlage	Bezugsjahre
Goffrier et al. 2017 (67)	Analyse gesamtdeutscher vertragsärztlicher Abrechnungsdaten (VDX-Daten)	2009 bis 2015
IQWiG 2019 (68)	GKV-Routinedatenanalyse (DaTraV-Versorgungsdaten)	2013
DaTraV: Datentransparenz-Verordnung		

Insgesamt gibt es in Deutschland bis dato keine flächendeckende und kontinuierlich nationale Erhebung von Prävalenzdaten zu Diabetes mellitus trotz der weiten Verbreitung und hohen Bedeutung der Erkrankung. Vorhandene Publikationen sind häufig heterogen und die Datengrundlage ist limitiert (72). Es wurde daher in einem Arbeitspapier des IQWiG die GKV-Zielpopulation für die Indikation T2D mittels einer GKV-Routinedatenanalyse bestimmt (68) (Tabelle 3-2). Der Ergebnisbericht des IQWiG zielt insbesondere auf die größere Population der T2D-Patienten ab, jedoch wurden auch Zahlen anderer Diabetes-Typen berichtet. Nicht berücksichtigt wurde u. a. der Schwangerschaftsdiabetes (68).

Da sich der G-BA in aktuellen Beschlüssen (72, 73) auf die Patientenzahlen aus dem Arbeitspapier des IQWiG bezieht, wurde diese Quelle zur Herleitung der Diabetes-Population im vorliegenden Dossier herangezogen. Der G-BA weist in den Beschlüssen darauf hin, dass sich die Patientenzahlen aus dem Arbeitspapier des IQWiG auf das Jahr 2013 beziehen und aufgrund der steigenden Prävalenz aktuell mit höheren Zahlen zu rechnen ist (72, 73). Laut dem Ergebnisbericht des IQWiG hatten 6.676.388 Personen im Jahr 2013 einen T1D, T2D, T3D (auch sonstiger Diabetes genannt) oder einen nicht näher bezeichneten Diabetes mellitus (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Diabetes-Prävalenz in Deutschland laut IQWiG Arbeitspapier

Diabetes-Typ	Diabetes-Prävalenz nach Diabetes-Typ (Anzahl)	Diabetes-Prävalenz nach Diabetes-Typ (%)
1	424.482	6,36 %
2	6.201.350	92,88 %
3	37.338	0,56 %
nicht näher bezeichnet	13.218	0,20 %
Gesamt	6.676.388	100 %
Quelle: Angaben entnommen aus Tabelle 12, Anhang A des Ergebnisbericht des IQWiG (68)		

Die Grundgesamtheit aus der GKV-Population, auf die Bezug genommen wurde, umfasst 67.159.753 Versicherte (68). Somit ergibt sich eine Gesamtprävalenz von 9,94 % an Diabetikern:

$$\frac{\text{Anzahl Diabetiker}}{\text{Grundgesamtheit}} = \frac{6.676.388}{67.159.753} = 9,94 \%$$

Um eine seit 2013 gestiegene Diabetes-Prävalenz im Vergleich zum aktuellen Jahr 2022 zu berücksichtigen, wurde eine weitere Quelle von Goffrier et al. herangezogen (67) (Tabelle 3-2). In dieser Analyse von gesamtdeutschen vertragsärztlichen Abrechnungsdaten wurde die Diabetes-Prävalenz für einen sechsjährigen Zeitraum der Jahre 2009 bis 2015 erhoben. Die berücksichtigten Diabetes-Typen umfassten T1D, T2D, unklarer Diabetes, nicht näher bezeichneter Diabetes sowie sonstiger Diabetes. Schwangerschaftsdiabetes wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Zur Hochrechnung der Diabetes-Prävalenz auf das aktuelle Jahr 2022 wurde anhand dieser Werte von Goffrier et al. jeweils der niedrigste und höchste jährliche Anstieg der Diabetes-Prävalenz in Prozentpunkten identifiziert (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Anstieg der Diabetes-Prävalenz in Deutschland von 2009 bis 2015 nach Goffrier et al.

Jahr	Diabetes-Prävalenzgesamt (%) <sup>a</sup>	Berechneter Anstieg vs. Vorjahr (in %-Punkten) <sup>b</sup>	Maximum/Minimum des jährlichen Anstiegs
2009	8,90 %		
2010	9,11 %	0,21 %-Punkte	
2011	9,39 %	<b>0,28 %-Punkte</b>	höchster Anstieg
2012	9,53 %	0,14 %-Punkte	
2013	9,62 %	0,09 %-Punkte	
2014	9,76 %	0,14 %-Punkte	
2015	9,81 %	<b>0,05 %-Punkte</b>	geringster Anstieg
a: Angaben entnommen aus Anhang-Tabelle 2 aus Goffrier et al. (67)			
b: Anstieg berechnet durch Bildung der Differenz zum Vorjahr			

Der höchste jährliche Anstieg der Diabetes-Prävalenz im Zeitraum von 2009 bis 2015 beträgt 0,28 %-Punkte und der niedrigste Anstieg 0,05 %-Punkte (Tabelle 3-4).

Zur Berechnung der Unter- und Obergrenze der Diabetes-Prävalenz im Jahr 2022 wurden nun einerseits jeweils zwei Quellen herangezogen (67, 68) sowie zwei unterschiedliche Szenarien für das Prävalenz-Wachstum in Betracht gezogen (hohes und niedriges Wachstum). Da die Prävalenz für 2013 aus der Quelle von Goffrier et al. niedriger ist als aus dem IQWiG-Arbeitspapier, wurde diese Quelle zur Herleitung der Untergrenze der Diabetes-Prävalenz im Jahr 2022 verwendet. Zusätzlich wurde zur Berechnung der Untergrenze ein niedriges Wachstum der Diabetes Prävalenz seit 2015 (letzter Wert aus der Quelle von Goffrier et al.) bis 2022 angenommen:

*Untergrenze Diabetes-Prävalenz 2022 (Tabelle 3-5):*

- Diabetes-Prävalenz von Goffrier et al. aus dem Jahr 2015 = 9,81 %
- Annahme: niedriges Wachstum dieser Diabetes-Prävalenz bis 2022 (jährlicher Anstieg um 0,05 %-Punkte)

Tabelle 3-5: Berechnung der Untergrenze der Diabetes-Prävalenz in der GKV für 2022

Jahr	Diabetes-Prävalenz gesamt (%)	Anstieg vs. Vorjahr (%-Punkte)	GKV-Mitglieder <sup>a</sup>	Diabetes-Patienten GKV	Gesamtbevölkerung <sup>b</sup>	Diabetes-Patienten gesamt
2015	9,81 %		70.737.497	6.939.348	82.175.684	8.061.435
2016	9,86 %	0,05 %-Punkte	71.449.138	7.044.885	82.521.653	8.136.635
2017	9,91 %	0,05 %-Punkte	72.258.037	7.160.771	82.792.351	8.204.722
2018	9,96 %	0,05 %-Punkte	72.802.098	7.251.089	83.019.213	8.268.714
2019	10,01 %	0,05 %-Punkte	73.009.237	7.308.225	83.166.711	8.324.988
2020	10,06 %	0,05 %-Punkte	73.357.859	7.379.801	83.155.031	8.365.396
2021	10,11 %	0,05 %-Punkte	73.318.711	7.412.522	83.222.442 <sup>d</sup>	8.413.789
2022	10,16 %	0,05 %-Punkte	73.643.409 <sup>c</sup>	7.482.170	83.591.000 <sup>e</sup>	8.492.846

a: Quelle: KM 6-Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (74)

b: Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis) (75)

c: berechnet auf Basis des vorausgerechneten Bevölkerungsstandes laut statistischem Bundesamt und dem Verhältnis der GKV-Population zur deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 (74-76).

d: Aktueller verfügbarer Bevölkerungsstand vom 30.09.2021 (75)

e: vorausgerechneter Bevölkerungsstand laut statistischem Bundesamt (76).

Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).

Die Anzahl der GKV-Mitglieder und der Gesamtbevölkerung für das Jahr 2022 waren zum Zeitpunkt der Erstellung des Dossiers noch nicht veröffentlicht. Daher wurde für die Anzahl der Gesamtbevölkerung des Jahres 2022 der vorausgerechnete Bevölkerungsstand herangezogen (76). Die Anzahl der GKV-Mitglieder für das Jahr 2022 wurde aus dem Verhältnis der GKV-Population (74) zur deutschen Gesamtbevölkerung des Jahres 2021 berechnet (75):

- Verhältnis GKV-Population zur Gesamtbevölkerung im Jahr 2021:  $\frac{73.318.711}{83.222.442} = 88,1 \%$  (gerundet)
- Vorausberechnete Anzahl der GKV-Mitglieder im Jahr 2022:  $88,1 \% \times 83.591.000 = 73.643.409^1$

Analog zur Berechnung der Untergrenze wurde für die Berechnung der Obergrenze der verfügbare Prävalenz-Wert aus dem Arbeitspapier des IQWiG verwendet. Der Prävalenz-Wert aus 2013 mit 9,94 % wurde mit Annahme eines hohen Wachstums von 2013 auf das Jahr 2022 hochgerechnet:

*Obergrenze Diabetes-Prävalenz 2022 (Tabelle 3-6):*

- Diabetes-Prävalenz des IQWiG aus dem Jahr 2013 = 9,94 %
- Annahme: hohes Wachstum dieser Diabetes-Prävalenz bis 2022 (jährlicher Anstieg um 0,28 %-Punkte)

---

<sup>1</sup> Wert wurde mit dem ungerundeten Verhältnis der GKV-Population zur Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 berechnet. Bei Multiplikation mit der gerundeten Zahl von 88,1 % würde sich ein anderer Wert ergeben.

Tabelle 3-6: Berechnung der Obergrenze der Diabetes-Prävalenz in Deutschland für das Jahr 2022

Jahr	Diabetes-Prävalenz gesamt (%)	Anstieg vs. Vorjahr (%-Punkte)	GKV-Mitglieder <sup>a</sup>	Diabetes-Patienten GKV	Gesamtbevölkerung <sup>b</sup>	Diabetes-Patienten gesamt
2013	9,94 %		69.854.922	6.943.579	80.767.463	8.028.286
2014	10,22 %	0,28 %-Punkte	70.323.785	7.187.091	81.197.537	8.298.388
2015	10,50 %	0,28 %-Punkte	70.737.497	7.427.437	82.175.684	8.628.447
2016	10,78 %	0,28 %-Punkte	71.449.138	7.702.217	82.521.653	8.895.834
2017	11,06 %	0,28 %-Punkte	72.258.037	7.991.739	82.792.351	9.156.834
2018	11,34 %	0,28 %-Punkte	72.802.098	8.255.758	83.019.213	9.414.379
2019	11,62 %	0,28 %-Punkte	73.009.237	8.483.673	83.166.711	9.663.972
2020	11,90 %	0,28 %-Punkte	73.357.859	8.729.585	83.155.031	9.895.449
2021	12,18 %	0,28 %-Punkte	73.318.711	8.930.219	83.222.442 <sup>d</sup>	10.136.493
2022	12,46 %	0,28 %-Punkte	73.643.409 <sup>c</sup>	9.175.969	83.591.000 <sup>e</sup>	10.415.439

a: Quelle: KM 6-Statistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (74)  
b: Quelle: Statistisches Bundesamt (Destatis) (75)  
c: berechnet auf Basis des vorausgerechneten Bevölkerungsstandes laut statistischen Bundesamt und dem Verhältnis der GKV-Population zur deutschen Gesamtbevölkerung im Jahr 2021 wie unter Tabelle 3-5 beschrieben (74-76).  
d: Aktueller verfügbarer Bevölkerungsstand vom 30.09.2021 (75)  
e: vorausgerechneter Bevölkerungsstand laut statistischem Bundesamt (76).  
Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).

Auf Basis der ausgeführten Berechnungen kann somit aktuell von einer Diabetes-Prävalenz von im Mittel 8.329.070 (7.482.170 – 9.175.969) Patienten in der GKV bzw. 9.454.142 (8.492.846 – 10.415.439) in der deutschen Gesamtbevölkerung ausgegangen werden (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl an Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2022

	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert <sup>a</sup>
<b>GKV</b>	7.482.170	9.175.969	8.329.070
<b>Deutschland (gesamt)</b>	8.492.846	10.415.439	9.454.142

a: arithmetischer Mittelwert berechnet aus Unter- und Obergrenze

#### Anzahl der erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland

Da die Zielpopulation von Brolicizumab nur erwachsene Patienten umfasst, wurde zusätzlich die Anzahl an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland berechnet. Da in der Quelle des IQWiG (68) sowie von Goffrier et al. (67) nur altersspezifische Angaben zum T2D, aber nicht zum T1D angegeben sind, wurde eine weitere Quelle des Robert Koch-Instituts

für den Anteil an unter 18-Jährigen bei den T1D-Patienten herangezogen (17). Laut dieser Quelle haben in Deutschland schätzungsweise 32.000 Kinder und Jugendliche (0 – 17 Jahre) einen T1D von insgesamt ca. 373.000 T1D-Patienten. Somit beträgt der Anteil unter 18-Jähriger an allen T1D-Patienten gerundet 8,58 %. Die Anzahl der unter 18-jährigen T2D-Patienten beträgt laut IQWiG-Bericht 3.351 von insgesamt 6.201.350 T2D-Patienten, was einem Anteil von gerundet 0,05 % entspricht (68). Für T3D-Patienten und Patienten mit nicht näher bezeichnetem Diabetes konnten keine Quellen identifiziert werden, welche den Anteil an unter 18-Jährigen angeben. Da diese Diabetes-Typen einen Anteil von unter 1 % der betrachteten Diabetes-Population ausmachen, wurden die unter 18-Jährigen hier vernachlässigt (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Herleitung des Anteils an unter und über 18-jährigen Diabetikern

Diabetes-Typ	n <sup>a</sup>	Anteil alle Altersgruppen <sup>a</sup>	Anteil <18-Jährige	Anteil ≥18-Jährige <sup>c</sup>
1	424.482	6,36 %	0,55 % <sup>b</sup>	5,81 %
2	6.201.350	92,88 %	0,05 % <sup>c</sup>	92,83 %
3	37.338	0,56 %	vernachlässigt	0,56 %
nicht näher bezeichnet	13.218	0,20 %	vernachlässigt	0,20 %
Gesamt	6.676.388	100,00 %	0,60 %	99,40 %

a: Angaben entnommen aus Tabelle 12, Anhang A des Ergebnisbericht vom IQWiG (68)  
b: berechnet: Anteil der unter 18-jährigen T1D an den T1D × Anteil der T1D an den Diabetikern = 8,58 % × 6,36 % = 0,55 %  
c: berechnet: Anteil der unter 18-jährigen T2D an den T2D × Anteil der T2D an den Diabetikern = 0,05 % × 92,88 % = 0,05 %  
Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).

In Tabelle 3-8 sind die berechneten Anteile der unter- und über 18-Jährigen der jeweiligen Diabetes-Typen dargestellt. Insgesamt sind somit ca. 99,40 % der Diabetiker in Deutschland über 18 Jahre alt. Wendet man diesen Anteil auf die berechnete Diabetes-Population in Deutschland im Jahr 2022 an (Tabelle 3-7), ergibt sich eine Prävalenz von erwachsenen Diabetikern mit 8.279.458 (7.437.603 – 9.121.312) Patienten in der GKV bzw. 9.397.829 (8.442.258 – 10.353.399) in der deutschen Gesamtbevölkerung (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anzahl an erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus in Deutschland im Jahr 2022

	Untergrenze	Obergrenze	Mittelwert <sup>a</sup>
<b>GKV</b>	7.437.603	9.121.312	8.279.458
<b>Deutschland (gesamt)</b>	8.442.258	10.353.399	9.397.829

a: arithmetischer Mittelwert berechnet aus Unter- und Obergrenze

## Schritt 2: Anteil der Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ an den Diabetikern

Zur Schätzung des Anteils an Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) in der Diabetes-Population (Schritt 2, Abbildung 3-1) wurden Literaturquellen ab dem Jahr 2014 berücksichtigt (Tabelle 3-10). Literaturquellen vor dem Jahr 2014 wurden bereits ausführlich im Dossier zur Nutzenbewertung von Aflibercept (Eylea®) für das gleiche Anwendungsgebiet beschrieben (77).

Einen Überblick der berücksichtigten Literaturquellen gibt Tabelle 3-10. In der letzten Spalte ist jeweils angegeben, mit welcher Prävalenz-Angabe die Quelle in die Herleitung der Zielpopulation eingegangen ist. Falls die Quelle nicht zur Herleitung der Zielpopulation verwendet wurde, ist der Ausschlussgrund angegeben. Die Angaben zur Prävalenz stellen jeweils Punktprävalenzen dar.

Tabelle 3-10: Angaben zur Prävalenz des DMÖ aus Literaturquellen

Quelle	n	Population	Methode	Angabe Prävalenz in der Quelle	verwendete Prävalenz für die Zielpopulation / Ausschlussgrund
<b>Verwendete Quellen zur Herleitung der Zielpopulation</b>					
Thomas 2015 (78)	91.393	Diabetiker aus Wales	Cross-sektionale Analyse	<u>MP mit BDR</u> T1D: 4,2 % (3,7 – 4,8 %) T2D: 1,4 % (1,3 – 1,5 %) <u>PPDR mit MP</u> T1D: 2,9 % (2,5 – 3,4 %) T2D: 0,97 % (0,91 – 1,04 %) <u>PDR mit MP</u> T1D: 1,5 % (1,2 – 1,9 %) T2D: 0,23 % (0,20 – 0,27 %)	2,93 % (berechnet) <sup>a</sup>
Ondrejškova 2019 (79)	3.700	Diabetiker aus der Slowakei	Multi-zentrische Studie	<u>DMÖ:</u> T1D: 4,07 % (1,81 – 6,32 %) T2D: 3,11 % (2,53 – 3,70 %)	3,19 % (berechnet) <sup>b</sup>
Michelson 2020 (50)	1.538	Diabetiker aus Deutschland	Cross-sektionale Analyse	<u>S. 1323:</u> <i>"50 % of the patients with diabetic macular edema had a retinal thickness &gt; 363 µm."</i> DMÖ: 10,1 %	5,04 % (berechnet) <sup>c</sup>
Raum 2015 (80)	1.124	Diabetiker aus Deutschland	Bevölkerungsbasierte Studie (Gutenberg Health Study)	Diabetische Makulopathie: 2,3 % (w: 2,9 %; m: 2,0 %)	2,30 %

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Quelle	n	Population	Methode	Angabe Prävalenz in der Quelle	verwendete Prävalenz für die Zielpopulation / Ausschlussgrund
<b>Sonstige Quellen zur Prävalenz des DMÖ</b>					
Hammes 2015 (81)	64.784	T2D aus Deutschland und Österreich	Analyse von Patienten-akten	<u>DMÖ:</u> 0,77 %	Nur T2D
Varma 2014 (82)	1.038	Diabetiker aus den USA	Cross-sektionale Studie	<u>DMÖ:</u> 3,8 % (2,7 – 4,9 %)	Keine europäische Population
Castillo-Oti 2020 (83)	442	T2D aus Spanien	Cross-sektionale Studie	<u>DMÖ:</u> 2,30 % (0,77 – 3,83 %)	Nur T2D
Jansson 2018 (84)	237	T1D aus Norwegen	Kohortenstudie	<u>DMÖ:</u> 8,0 % (w: 6,1 %; m: 9,8 %)	Nur T1D
Teo 2021 (85)	59 Studien aus 27 Ländern	Diabetiker weltweit	Systematischer Review	<u>CSMO weltweit:</u> 4,07 % (3,42 – 4,82 %) <u>CSMO Europa:</u> 5,29 % (4,18 – 6,68 %)	Einzelstudien nicht geeignet, außer Raum 2015 (bereits berücksichtigt)
Li 2020 (48)	37 Studien	Diabetiker aus Europa	Systematischer Review	<u>DMÖ Europa:</u> 3,7 % (2,2 – 6,2 %)	Einzelstudien nicht geeignet, außer Raum 2015 und Thomas 2015 (bereits berücksichtigt)
<p>MP: Makulopathie; BDR: Hintergrund-Retinopathie; PPDR: prä-proliferative Retinopathie; PDR: proliferative Retinopathie; DMÖ: Diabetisches Makulaödem; CSMO: klinisch signifikantes Makulaödem (clinically significant macular oedema); w: weiblich; m: männlich</p> <p>a: Gewichtete Prävalenzen nach Diabetes-Typ wurden berechnet und danach addiert: MP mit BDR + PPDR mit MP + PDR mit MP = 1,55 % + 1,08 % + 0,30 % = 2,93 %</p> <p>b: gewichtete Prävalenz nach Diabetes-Typ: <math>\frac{DMÖ\ T1D + DMÖ\ T2D}{Gesamt\ Diabetiker} = \frac{106 + 12}{3.700} = 3,19\ %</math></p> <p>c: Prävalenz DMÖ und retinale Dicke &gt; 363 µm = <math>\frac{DMÖ\ retinale\ Dicke &gt; 363\ \mu m}{Gesamt\ Diabetiker} = \frac{50\ % * DMÖ\ Patienten}{Gesamt\ Diabetiker} = \frac{50\ % * 155}{1.538} = 5,04\ %</math></p> <p>Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).</p>					

**Thomas et al.** (78) haben mittels eines nationalen Screening-Programmes in Wales von 2005 bis 2009 die Prävalenz verschiedener Schweregrade der diabetischen Retinopathie bei 5.003 Typ-1- und 86.390 Typ-2-Diabetikern im Alter ab 12 Jahren erfasst. Hierbei wurden Fundus-Fotografien und Tests zur Bestimmung der Sehschärfe durchgeführt. Ein klinisch signifikantes Makulaödem wurde definiert als Makulopathie (MP) mit erkennbaren Exsudaten oder Einblutungen innerhalb eines Durchmesser der Sehnerv-Papille in der Nähe der Fovea. Zusätzlich musste eine Visusbeeinträchtigung von schlechter als 6/12 laut Snellen-Skala vorliegen. Außerdem wurde festgestellt, ob neben der Makulopathie mit Visusbeeinträchtigung eine Hinter-

grund-Retinopathie (BDR), prä-proliferative Retinopathie (PPDR) oder proliferative Retinopathie vorlag. Die Prävalenz-Angaben laut Thomas et al. der Makulopathie (MP) mit unterschiedlichen Graden der Retinopathie sowie vorliegender Visusbeeinträchtigung sind in Tabelle 3-10 angegeben. Eine gewichtete Gesamt-Prävalenz für die Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ wurde anhand der Ergebnisse von Thomas et al. selbst berechnet und beträgt 2,93 %.

Eine Limitation dieser Studie ist, dass auch Personen unter 18 Jahren eingeschlossen wurden, was nicht der Zielpopulation für Brolicizumab entspricht. Der Anteil an unter 18-Jährigen in der Studie kann jedoch vernachlässigt werden, da der Anteil an Typ-1-Diabetikern nur ca. 6 % an der Gesamtpopulation der Diabetiker in der Studie umfasst und üblicherweise nur dieser Diabetes-Typ bevorzugt auch im Kindes- und Jugendalter diagnostiziert wird (1, 86). Das mittlere Alter der Typ-1-Diabetiker wurde mit 36,5 Jahren angegeben, was zusätzlich darauf hindeutet, dass der Anteil an unter 18-Jährigen vernachlässigbar ist. Eine weitere Limitation stellt die Diagnosemethode und Klassifizierung eines DMÖ dar. Es wurde nicht die OCT als aktuell empfohlenes Instrument zur Differenzialdiagnose (28) verwendet, sondern es wurden nur Fundus-Fotografien durchgeführt. Dies kann dazu geführt haben, dass möglicherweise nicht alle DMÖ-Patienten erkannt wurden und die Prävalenz somit unterschätzt wird, da die Sensitivität eines OCT höher ist als die von Fundus-Fotografien (87). Eine weitere Diagnosemethode für ein DMÖ stellt die Fluoreszeinangiografie (FA) dar (28). Da diese jedoch die Gabe von Fluoreszenz-Mitteln für die Studienteilnehmer bedeutet, ist dies eine schwer umsetzbare Methode für epidemiologische Studien (7). Somit konnte die Retinadicke nicht bestimmt werden und ob das Zentrum der Makula betroffen war. Jedoch wird dies durch die Berücksichtigung von Einblutungen und Exsudaten in der nahen Umgebung der Fovea sowie einer zusätzlich vorliegenden Visusbeeinträchtigung aufgewogen.

Eine Stärke der Studie ist die Größe der Population mit über 90.000 Diabetes-Patienten. Des Weiteren wurde die Visusbeeinträchtigung gemessen, was ein wichtiges Kriterium der Zielpopulation darstellt. Die Prävalenz-Angabe aus Thomas et al. wird somit als eine gute Annäherung an die Zielpopulation von Brolicizumab betrachtet. Aus diesen Gründen und aufgrund der eingeschränkten Datenlage wurde diese Publikation zur Herleitung der Zielpopulation eingeschlossen.

Eine weitere Quelle, die zur Herleitung der Zielpopulation verwendet wurde, stammt von *Ondrejškova et al.* (79). In dieser multizentrischen epidemiologischen Studie (DIARET SK Studie) wurden 3.405 Typ-2-Diabetiker und 295 Typ-1-Diabetiker im Alter von mindestens 18 Jahren aus der Slowakei eingeschlossen. Eine Stärke dieser Studie ist, dass sowohl Fundus-Fotografien als auch eine OCT zur Diagnosestellung eines DMÖ genutzt wurden. Zudem wurde die bestmöglich korrigierte Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) gemessen. Es wurde festgestellt, dass 4,07 % der Typ-1-Diabetiker und 3,11 % der Typ-2-Diabetiker ein DMÖ aufweisen, was einer gewichteten Prävalenz von 3,2 % entspricht.

Eine Limitation der Studie ist, dass keine Angaben über die Verteilung der Visusbeeinträchtigung gemacht werden. Es wird lediglich angegeben, dass in der Gesamtpopulation eine mittlere BCVA von 79,6 Buchstaben laut der ETDRS-Tafel (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) gemessen wurde. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patienten ohne

Visusbeeinträchtigung im Anteil der DMÖ-Prävalenz enthalten sind und diese Prävalenz daher eine Überschätzung darstellt. Nichtsdestotrotz wurde diese Studie bei der Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt, da durch die Verwendung der OCT ein aktuell empfohlenes Instrument zur Differenzialdiagnose verwendet wurde (28).

Als dritte Quelle zur Herleitung der Zielpopulation wurde die Arbeit von *Michelson et al.* einbezogen (50). In dieser cross-sektionalen Studie wurden 1.538 Diabetiker aus 17 deutschen Diabetes-Praxen mithilfe von mobilen OCT-Geräten auf das Vorkommen eines DMÖ untersucht. Bei insgesamt 10,1 % der Patienten wurde ein DMÖ festgestellt. Bei 70,7 % bzw. 50 % dieser DMÖ-Patienten wurde außerdem eine retinale Dicke von  $> 300 \mu\text{m}$  bzw.  $> 363 \mu\text{m}$  gemessen. Die retinale Dicke wird bei den Einschlusskriterien für klinische Studien in der Indikation Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ ebenfalls gemessen, wobei man sich hier auf das Zentrum der Makula bezieht (40, 88). In den Einschlusskriterien der diesem Dossier zugrunde liegenden Studien KITE und KESTREL wurde beispielsweise eine retinale Dicke von mindestens  $320 \mu\text{m}$  vorausgesetzt (vgl. Anhang 4-E, Modul 4 B).

Eine Limitation der Studie von Michelson et al. ist, dass aus den Angaben nicht hervorgeht, ob die retinale Dicke sich auf das Zentrum der Makula bezieht. Des Weiteren wurden keine Visusmessungen durchgeführt. Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich auch Patienten ohne Visusbeeinträchtigung in der von Michelson et al. festgestellten DMÖ-Population befinden. Jedoch wurde in verschiedenen Studien eine Korrelation zwischen der zentralen retinalen Dicke sowie der BCVA gezeigt (89-93). Für die Herleitung der Zielpopulation wurde der Anteil von 50 % an DMÖ-Patienten mit einer retinalen Dicke von  $> 363 \mu\text{m}$  herangezogen, was einem Anteil von 5,04 % an den Diabetikern entspricht.

Als vierte Quelle zur Herleitung der Zielpopulation wurde eine Publikation mit Ergebnissen der deutschen Gutenberg Health Study (GHS) von *Raum et al.* eingeschlossen (80). Die GHS ist eine monozentrische, prospektive bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit 15.010 deutschen Teilnehmern im Alter von 35 – 74 Jahren. Teilnehmer wurden als Diabetiker klassifiziert, wenn ein Diabetes mellitus durch den Arzt diagnostiziert wurde, wenn eine Therapie gegen Diabetes bekannt war oder wenn der Blutzucker-Wert gemessen anhand des Hämoglobins A1c (HbA1c-Wert)  $\geq 6,5 \%$  betrug. Es wurden Fundus-Fotografien durchgeführt und das Stadium einer diabetischen Retinopathie anhand vereinfachter Kriterien der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) bestimmt. Hierbei wurde eine diabetische Makulopathie wie folgt definiert: Exsudat, Ödem, Einblutung, Microaneurysma angrenzend an die Fovea. Von insgesamt 1.124 Diabetikern in der Studie wurde eine Prävalenz von 2,3 % der wie oben definierten diabetischen Makulopathie festgestellt. Diese Prävalenz kann als eine Annäherung an die Prävalenz von Patienten mit Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ angesehen werden.

Eine Limitation der Studie ist die Diagnosemethode sowie die Klassifizierung eines DMÖ. Es wurde nicht die OCT als aktuell empfohlenes Instrument zur Differenzialdiagnose (28) verwendet, sondern es wurden nur Fundus-Fotografien durchgeführt. Dies kann dazu geführt haben, dass möglicherweise nicht alle DMÖ-Patienten erkannt wurden und die Prävalenz somit unterschätzt wird, da die Sensitivität eines OCT höher ist als die von Fundus-Fotografien (87). Es wurden außerdem keine Visusmessungen durchgeführt und somit kann nicht ausgeschlossen

werden, dass sich auch Patienten ohne Visusbeeinträchtigung in der festgestellten DMÖ-Population befinden. Des Weiteren wurden Diabetiker nicht nur über eine Diagnose des Arztes, sondern auch durch den HbA1c-Wert klassifiziert, was dazu führen kann, dass die Population der Diabetiker überschätzt wird und im Umkehrschluss der Anteil der DMÖ-Patienten unterschätzt wird. Eine weitere Limitation ist, dass die Teilnehmer der Studie im Alter von 35 – 74 Jahre waren. Es werden somit jüngere erwachsene Patienten nicht betrachtet. Da der häufiger vorkommende T2D jedoch überwiegend im höheren Alter diagnostiziert wird (67), ist diese Population noch als übertragbar anzusehen. Ein Vorteil der Studie ist, dass sie wie die Studie von Michelson et al. deutsche Patienten umfasst und somit den Versorgungskontext in Deutschland abbildet. Ein weiterer Vorteil ist, dass es eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie ist und somit keine Verzerrung der Daten in Richtung kränkerer Patienten vorliegt, welche ggf. in einem Setting von Arztpraxen vorkommen.

Weitere Literaturquellen von *Varma et al.*, *Hammes et al.*, *Castillo-Oti et al.* und *Jansson et al.* (81-84) berichten ebenfalls eine Prävalenz des DMÖ in einer Spanne von 0,77 % – 8,0 %. Jedoch wurden diese Quellen nicht zur Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation verwendet. Die Gründe hierfür sind, dass die Populationen der jeweiligen Studien die Zielpopulation nicht repräsentieren, da sie beispielsweise entweder nur Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker umfassen (81, 83, 84). Des Weiteren ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse einer US-amerikanischen Population wie bei *Varma et al.* (82) auf den deutschen Versorgungskontext fraglich.

Es wurden zusätzlich *zwei systematische Reviews*, die eine gepoolte Prävalenz des klinisch signifikanten DMÖ (CSMO) in Europa von 5,29 % (4,18 – 6,68 %) (85) bzw. 3,7 % (2,2 – 6,2 %) (48) berichten, identifiziert. Der Großteil der Einzelstudien dieser systematischen Reviews wurde nicht zur Herleitung der Zielpopulation berücksichtigt, da das Publikationsdatum vor 2014 liegt und Literaturquellen für diesen Zeitraum bereits ausführlich im Dossier zur Nutzenbewertung von Aflibercept (Eylea®) für das gleiche Anwendungsgebiet beschrieben wurden (77). Die Studien von Thomas et al. (78) und Raum et al. (80) wurden bei Li et al. (48) berücksichtigt und wurden wie oben beschrieben eingeschlossen. Zwei verbleibende Quellen der systematischen Reviews wurden nicht berücksichtigt, da sie nur Typ-2-Diabetiker eingeschlossen hatten (94, 95).

Eine Annäherung an den Anteil an Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) unter Diabetikern ist in Tabelle 3-11 zusammengefasst:

Tabelle 3-11: Anteil der Patienten mit VB-DMÖ an den Diabetikern

Prävalenz VB-DMÖ bei Diabetikern (%)		Quelle
<b>Gewichtet nach Größe der Population</b>	2,96 %	Berechnet
<b>Untergrenze</b>	2,30 %	Raum 2015 (80)
<b>Obergrenze</b>	5,04 %	Michelson 2020 (50)
VB-DMÖ: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).		

Die Unter- und Obergrenze für den Anteil an Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bilden jeweils die Prävalenzangaben aus den beiden deutschen Quellen Raum et al. und Michelson et al. (50, 80). Es wurde kein arithmetischer Mittelwert aus der Ober- und Untergrenze berechnet, sondern ein gewichteter Prävalenz-Wert aus den vier eingeschlossenen Studien gebildet. Es wurde dabei nach der Größe der jeweiligen Studienpopulation gewichtet. Somit geht die Quelle von Thomas et al. (78) mit über 90.000 Teilnehmern mit der höchsten Gewichtung ein. Dies ist auch die Quelle, bei welcher die Visusbeeinträchtigung am besten berücksichtigt wurde und welche die Zielpopulation vermutlich am besten repräsentiert.

Aufgrund der beschriebenen Limitationen von jeder der vier verwendeten Quellen ist mit einer gewissen Unsicherheit der Prävalenz-Angaben zu rechnen. Diese Unsicherheit wird durch den Einbezug verschiedener Quellen und durch die Angabe einer Spanne berücksichtigt.

Zusammenfassend zeigt das Ergebnis der Literaturrecherche, dass die Datenlage zur Häufigkeit einer Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland sehr gering und heterogen ist. Dies geht auch aus den beiden aktuellen großen systematischen Reviews hervor, in welche kaum aktuelle deutsche Studien eingingen (48, 85). Zudem besteht die Schwierigkeit, dass in epidemiologischen Studien meist nur die Prävalenz eines DMÖ generell angegeben ist und nicht zusätzlich der Anteil an Patienten, bei denen darüber hinaus eine Visusbeeinträchtigung vorliegt.

Es wurde somit auf Basis der vorhandenen Literatur nach Abwägung der Stärken und Limitationen der Studien eine Schätzung des Anteils an Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bei Diabetikern mit 2,96 % (2,30 % – 5,04 %) angegeben<sup>2</sup> (Tabelle 3-11).

### **Schritt 3: Berechnung der absoluten Prävalenz von Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland**

Zur Berechnung der absoluten Anzahl an erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) in Deutschland (Schritt 3, Abbildung 3-1) wurde die hergeleitete Anzahl an erwachsenen Diabetikern in Deutschland bzw. in der GKV (Tabelle 3-9) mit der zuvor hergeleiteten relativen Prävalenz eines VB-DMÖ unter Diabetikern (Tabelle 3-11) multipliziert (Tabelle 3-12):

---

<sup>2</sup> Diese Schätzung liegt zudem nahe an der Angabe aus der Nutzenbewertung von Aflibercept mit 2,56 % – 2,64 %.

Tabelle 3-12: Berechnung der absoluten VB-DMÖ Prävalenz

	Absolute Prävalenz in der GKV	Absolute Prävalenz in Deutschland
<b>Untergrenze</b>	$7.437.603 \times 2,30 \% = 171.065$	$8.442.258 \times 2,30 \% = 194.172$
<b>Obergrenze</b>	$9.121.312 \times 5,04 \% = 459.624$	$10.353.399 \times 5,04 \% = 521.709$
<b>Gewichteter Mittelwert</b>	$8.279.458 \times 2,96 \% = 245.428$	$9.397.829 \times 2,96 \% = 278.580$
Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).		

Es kann somit von 278.580 (194.172 – 521.709) erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland ausgegangen werden. Die Breite der ermittelten Spanne unterstreicht die große Unsicherheit, die der Ermittlung der absoluten Patientenzahlen zugrunde liegt.

### Angaben zur Inzidenz des DMÖ

In Deutschland wurden bisher keine Inzidenzen des DMÖ sowie einer daraus resultierenden Visusbeeinträchtigung erhoben. In den in Tabelle 3-13 aufgeführten Studien wurde die Inzidenz eines DMÖ in anderen Ländern ermittelt. Die berichteten Inzidenzen liegen in einem Bereich von 0,18 % – 1,25 % pro Jahr bezogen auf die jeweilige Diabetes-Population. Im Gegensatz zur Literaturrecherche zur Prävalenz, wurden für die Inzidenz zusätzlich Studien berücksichtigt, die vor dem Jahr 2014 publiziert wurden, um eine breitere Datenbasis zu erhalten. Die einzige Studie, welche neben der Inzidenz eines DMÖ auch die Inzidenz einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines DMÖ erhoben hat, ist die Studie von Petrella et al. (96). Die weite Spanne für die Inzidenz eines DMÖ ist zurückzuführen auf die unterschiedlichen Methodiken und Definitionen eines DMÖ sowie die Heterogenität der zugrunde liegenden Patientenpopulationen der verschiedenen Studien.

Tabelle 3-13: Angaben zur Inzidenz des DMÖ aus Literaturquellen

Quelle	n	Population	Methode	Angabe VB-DMÖ-Inzidenz in der Quelle	verwendete Inzidenz <sup>a</sup>
Martin-Merino 2014 (97)	64.983	Inzidente Diabetes-Patienten aus UK	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	DMÖ: Inzidenzrate von 1,80 (1,64 – 1,98) pro 1000 Personenjahre	0,18 %
Romero-Aroca 2016 (98)	15.396	Diabetes-Patienten aus Spanien	Bevölkerungsbasierte Kohortenstudie	CSMO: 1,25 % (bezogen auf ein Jahr)	1,25 %
Petrella 2012 (96)	8.368	Diabetes-Patienten aus Kanada	Retrospektive Beobachtungsstudie	Inzidente Patienten mit DMÖ und Visusbeeinträchtigung: 0,37 % (bezogen auf ein Jahr)	0,37 %
Salinero-Fort 2013 (99)	3.443	Patienten mit T2D aus Spanien	Prospektive Kohortenstudie	DR Inzidenzrate: 2,43 Fälle pro 100 Patientenjahre "... (15,5 %) were patients with diabetic macular edema"	0,38 %

DMÖ: Diabetisches Makulaödem; CSMO: klinisch signifikantes Makulaödem (clinically significant macular oedema); DR: Diabetische Retinopathie

a: Es wurde einheitlich eine kumulative Inzidenz bezogen auf einen 1-Jahreszeitraum berechnet, um die Literaturangaben zu vereinheitlichen. Da es sich bei der DMÖ um eine Erkrankung mit geringer Häufigkeit (Tabelle 3-11) handelt, entspricht die kumulative Inzidenz näherungsweise der Inzidenzrate (100). Bei den Angaben zu Personenjahren wurde davon ausgegangen, dass diese den Personen unter Risiko im selben Zeitraum entsprechen (1.000 Personenjahre = 1.000 Personen unter Risiko in einem Jahr).

Eine Annäherung an den Anteil an inzidenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) unter Diabetikern ist in Tabelle 3-14 zusammengefasst:

Tabelle 3-14: Anteil der inzidenten Patienten mit VB-DMÖ an den Diabetikern

Inzidenz VB-DMÖ bei Diabetikern		Quelle
<b>Untergrenze</b>	0,18 %	Martin-Merino 2014 (97)
<b>Obergrenze</b>	1,25 %	Romero-Aroca 2016 (98)
<b>Gewichtet nach Größe der Population</b>	0,38 %	Berechnet

VB-DMÖ: Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)

Die Unter- und Obergrenze für den Anteil an inzidenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ bilden jeweils die Inzidenzwerte aus den Quellen Martin-Merino (97) et al. und Romero-Aroca et al. (98). Analog zum Vorgehen bei der Prävalenz wurde auch bei der Inzidenz kein arithmetischer Mittelwert aus der Ober- und Untergrenze berechnet, sondern ein gewichteter Wert aus den vier eingeschlossenen Studien gebildet. Somit ergibt sich eine gewichtete Schätzung des Anteils an inzidenten Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ an den Diabetikern mit 0,38 % (0,18 % – 1,25 %).

Die absolute Anzahl an inzidenten erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ (VB-DMÖ) in Deutschland wurde analog zur absoluten Anzahl der Prävalenz

durch Multiplikation der Diabetes-Prävalenz mit der jeweiligen anteiligen Inzidenz unter Diabetikern berechnet (Tabelle 3-15):

Tabelle 3-15: Berechnung der absoluten VB-DMÖ Inzidenz

	Absolute Inzidenz in der GKV	Absolute Inzidenz in Deutschland
<b>Untergrenze</b>	$7.437.603 \times 0,18 \% = 13.388$	$8.442.258 \times 0,18 \% = 15.196$
<b>Obergrenze</b>	$9.121.312 \times 1,25 \% = 114.016$	$10.353.399 \times 1,25 \% = 129.417$
<b>Gewichteter Mittelwert</b>	$8.279.458 \times 0,38 \% = 31.731$	$9.397.829 \times 0,38 \% = 36.017$
Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).		

Es kann somit von ca. 36.017 (15.196 – 129.417) inzidenten erwachsenen Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland pro Jahr ausgegangen werden. Die Breite der ermittelten Spanne unterstreicht – ähnlich zur Herleitung der absoluten Prävalenz – die große Unsicherheit, die der Ermittlung der Patientenzahlen zugrunde liegt.

### Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

In den genannten Erhebungen zur Prävalenz und Inzidenz eines DMÖ in Deutschland bzw. in anderen Ländern konnte kein konsistenter geschlechtsspezifischer Effekt festgestellt werden. In manchen Studien wird berichtet, dass Männer tendenziell häufiger eine Form der diabetischen Retinopathie entwickeln (84, 98), wohingegen in anderen Studien kein statistisch signifikanter Effekt des Geschlechts festgestellt wurde (80-82, 85, 96).

In der Studie von Jansson et al. (84) mit ausschließlich Typ-1-Diabetikern waren beispielsweise 6,1 % der Frauen und 9,8 % der Männer von einem DMÖ betroffen. Auch in der prospektiven Kohortenstudie von Romero-Aroca (98) wiesen Männer ein erhöhtes Risiko auf, eine diabetische Retinopathie oder ein DMÖ zu entwickeln. In der Gutenberg Health Study (80) waren wiederum mehr Frauen als Männer sowohl von einer diabetischen Retinopathie (22,6 % vs. 21,1 %) als auch von einer diabetischen Makulopathie (2,9 % vs. 2,0 %) betroffen. Dieser Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant. Dass überwiegend keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt wurden, könnte auch durch die geringen Fallzahlen eines DMÖ an den Diabetes-Patienten insgesamt bedingt sein.

Ein tendenziell häufigeres Vorkommen der diabetischen Retinopathie bzw. des DMÖ bei Männern spiegelt sich auch in den geschlechtsspezifischen Prävalenzen der Grunderkrankung Diabetes wider. Laut Schmidt et al. (86) hatten in Deutschland im Jahr 2011 10,1 % der Männer und 9,4 % der Frauen einen dokumentierten Diabetes.

In manchen Studien konnte ein statistisch signifikanter Einfluss des Alters auf das Vorkommen verschiedener Formen der diabetischen Retinopathie festgestellt werden (50, 81, 85, 98). Dies ist zum einen dadurch bedingt, dass die Häufigkeit von diabetischen Komplikationen am Auge mit der Diabetes-Dauer zunimmt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Diabetes-Dauer wurde konsistent in mehreren Studien gezeigt (50, 79, 81, 84). Beispielsweise wurde

in der Studie von Ondrejko<sup>79</sup> berichtet, dass bei 22 % der T2D- und 37 % der T1D-Patienten nach 10 bis 14 Jahren Krankheitsdauer eine Retinopathie vorliegt. Nach 25 bis 29 Jahren Krankheitsdauer liegt der Anteil schon bei ca. 60 %. Laut Hammes et al. (81) lag bei 1,6 % der T2D-Patienten nach 20 Jahren Krankheitsdauer ein DMÖ vor und nach 40 Jahren Krankheitsdauer lag der Anteil bei 9,8 %.

Mit zunehmendem Alter steigen die Inzidenz und Prävalenz des T2D stark an und sind in den Altersgruppen von 75 bis 84 Jahre am höchsten (67). Da der T2D mit über 90 % der häufigste Diabetes-Typ (68) ist und sich zeitversetzt diabetische Komplikationen am Auge ergeben können (98), erklärt dies das häufigere Vorkommen eines DMÖ bei älteren Patienten. In der Studie von Petrella et al. (96) beispielsweise betrug das durchschnittliche Alter der DMÖ-Patienten 63 Jahre bei einer mittleren Diabetes-Dauer von 19 Jahren.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

### **Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten 5 Jahre**

Die limitierte Datenlage und variierende Definitionskriterien erlauben keine Trendaussagen zum Anteil der Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland.

Für eine mögliche Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz an Patienten mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland wurde ein gleichbleibender Anteil an (neu erkrankten) Patienten mit Visusbeeinträchtigung unter den Diabetikern angenommen. Dabei wurden die Anteile aus Tabelle 3-11 und Tabelle 3-14 herangezogen:

- Prävalenz: 2,30 % (2,96 % – 5,04 %)
- Inzidenz: 0,38 % (0,18 % – 1,25 %)

Für die Entwicklung der Diabetes-Prävalenz wurde ein steigender Trend auf Basis der Quelle von Goffrier et al. (67) angenommen. Die Berechnungen wurden analog zur Herleitung der Diabetes-Prävalenz in Deutschland für das Jahr 2022 durchgeführt:

*Untergrenze Diabetes-Prävalenz bis zum Jahr 2027:*

- Diabetes-Prävalenz von Goffrier et al. aus dem Jahr 2015 = 9,81 %
- Annahme: niedriges Wachstum dieser Diabetes-Prävalenz bis zum Jahr 2027 (jährlicher Anstieg um 0,05 %-Punkte)

*Obergrenze Diabetes-Prävalenz bis zum Jahr 2027:*

- Diabetes-Prävalenz des IQWiG aus dem Jahr 2013 = 9,94 %
- Annahme: hohes Wachstum dieser Diabetes-Prävalenz bis zum Jahr 2027 (jährlicher Anstieg um 0,28 %-Punkte)

Durch Multiplikation der Anteile an (neu erkrankten) Patienten mit Visusbeeinträchtigung unter den Diabetikern mit der jährlichen absoluten Prävalenz der Diabetiker ergibt sich somit ein Anstieg der absoluten Prävalenz und Inzidenz in den nächsten fünf Jahren (Tabelle 3-16, Tabelle 3-17).

Ein Anstieg der Diabetes-Prävalenz in Deutschland (101) sowie der damit verbundene Anstieg der Prävalenz von Folgeerkrankungen am Auge wird auch in der Literatur prognostiziert (48, 85). Mögliche Einflussfaktoren, die einen sinkenden Anteil an DMÖ-Patienten unter den Diabetikern zur Folge haben könnten, sind eine frühere Diagnose eines Diabetes sowie dessen Behandlung und damit die Vorbeugung von Folgeerkrankungen (70). Dem gegenüber steht jedoch die steigende Anzahl an Diabetikern und die vernachlässigten Kontrolluntersuchungen in Bezug auf diabetische Komplikationen am Auge (49, 50).

Die steigenden Zahlen in Tabelle 3-16 und Tabelle 3-17 stellen somit lediglich eine potenzielle Projektion der derzeitigen Situation auf die nächsten fünf Jahre dar. Durch eine zukünftige Veränderung der Einflussfaktoren ist ein anderes Szenario für die Entwicklung der Patientenzahlen über die nächsten fünf Jahre nicht auszuschließen, kann jedoch nicht quantifiziert werden.

Tabelle 3-16: Prognose für die Prävalenz von Diabetes mellitus und VB-DMÖ bei Erwachsenen

<b>Jahr</b>	<b>Erwachsene Diabetiker GKV</b>	<b>Erwachsene Diabetiker dt. Gesamtbevölkerung</b>	<b>Prävalenz VB-DMÖ GKV</b>	<b>Prävalenz VB-DMÖ dt. Gesamtbevölkerung</b>
2022	8.279.458 (7.437.603 – 9.121.312)	9.397.829 (8.442.258 – 10.353.399)	245.428 (171.065 – 459.624)	278.580 (194.172 – 521.709)
2023	8.406.577 (7.479.839 – 9.333.315)	9.542.119 (8.490.199 – 10.594.038)	249.196 (172.036 – 470.307)	282.857 (195.275 – 533.835)
2024	8.530.208 (7.518.895 – 9.541.521)	9.682.450 (8.534.530 – 10.830.369)	252.861 (172.935 – 480.798)	287.017 (196.294 – 545.744)
2025	8.650.195 (7.554.724 – 9.745.667)	9.818.645 (8.575.199 – 11.062.090)	256.418 (173.759 – 491.085)	291.054 (197.230 – 557.420)
2026	8.766.383 (7.587.279 – 9.945.487)	9.950.527 (8.612.152 – 11.288.902)	259.862 (174.507 – 501.154)	294.963 (198.079 – 568.849)
2027	8.878.615 (7.616.513 – 10.140.717)	10.077.919 (8.645.334 – 11.510.503)	263.189 (175.180 – 510.992)	298.740 (198.843 – 580.016)
Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).				

Tabelle 3-17: Prognose für die Inzidenz von Diabetes mellitus und VB-DMÖ bei Erwachsenen

Jahr	Erwachsene Diabetiker GKV	Erwachsene Diabetiker dt. Gesamtbevölkerung	Inzidenz VB-DMÖ GKV	Inzidenz VB-DMÖ dt. Gesamtbevölkerung
2022	8.279.458 (7.437.603 – 9.121.312)	9.397.829 (8.442.258 – 10.353.399)	31.731 (13.388 – 114.016)	36.017 (15.196-129.417)
2023	8.406.577 (7.479.839 – 9.333.315)	9.542.119 (8.490.199 – 10.594.038)	32.218 (13.464 – 116.666)	36.570 (15.282-132.425)
2024	8.530.208 (7.518.895 – 9.541.521)	9.682.450 (8.534.530 – 10.830.369)	32.692 (13.534 – 119.269)	37.108 (15.362-135.380)
2025	8.650.195 (7.554.724 – 9.745.667)	9.818.645 (8.575.199 – 11.062.090)	33.152 (13.599 – 121.821)	37.630 (15.435-138.276)
2026	8.766.383 (7.587.279 – 9.945.487)	9.950.527 (8.612.152 – 11.288.902)	33.597 (13.657 – 124.319)	38.135 (15.502-141.111)
2027	8.878.615 (7.616.513 – 10.140.717)	10.077.919 (8.645.334 – 11.510.503)	34.027 (13.710 – 126.759)	38.624 (15.562-143.881)

Die dargestellten Werte in der Tabelle sind gerundet. Die Berechnungen basieren auf ungerundeten Werten und können in der referenzierten Excel-Datei nachvollzogen werden (71).

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-18: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Brolucizumab	Patienten: 278.580 [Min 194.172; Max 521.709]	Patienten: 245.428 [Min 171.065; Max 459.624]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.*

Die Herleitung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation in Deutschland wurde ausführlich in Abschnitt 3.2.3 beschrieben und ist in einer Excel-Datei dokumentiert (71). Es ergibt sich eine gesamte Prävalenz von 278.580 bzw. 245.428 Erwachsenen mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ in Deutschland bzw. der GKV (Tabelle 3-18). Außerdem wird von schätzungsweise 36.017 bzw. 31.731 Neuerkrankungen in Deutschland bzw. der GKV ausgegangen.

### **3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-19: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines diabetischen Makulaödems (DMÖ)	gering	Patienten: 245.428 [Min 171.065; Max 459.624]

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-18. Für diese Population besteht ein geringer Zusatznutzen (siehe Modul 4 B). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 ausführlich beschrieben.

### **3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Zur Beschreibung der Erkrankung wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Die Information der Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 basierte vorwiegend auf einer orientierenden Literaturrecherche. Hierzu wurde in den Datenbanken Medline und Embase, sowie in

internen Quellen nach Literatur gesucht. Die verwendeten Suchbegriffe waren: „Diabetes/diabetic“ (im Titel) in Kombination mit „Ödem/edema“ (alle Suchbegriffe inkl. Synonyme, Abkürzungen und verschiedene Schreibweisen im Freitext und als Schlagworte) und in Kombination mit „Deutschland oder Europa“ (Freitext und als Schlagwort) und „Epidemiologie/Inzidenz/Prävalenz“. Eingeschränkt wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2014, zusätzlich wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Die Treffer wurden hinsichtlich passender Studienpopulation, Land und nach Erhebung eines DMÖ selektiert. Bevorzugt wurden deutsche Quellen und Daten aus anderen europäischen Ländern eingeschlossen, deren Übertragung auf den deutschen Versorgungskontext möglich ist.

### 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht - Diabetes 2022: Die Bestandsaufnahme. 2021 [Zuletzt aktualisiert 14.11.2021; Zugriff 27.01.2022]. Abrufbar unter: <https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/politik/veroeffentlichungen/gesundheitsbericht>.
2. diabetesDE Deutsche Diabetes Hilfe. Typ-1-Diabetes. 2021 [Zugriff 10.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.diabetesde.org/ueber\\_diabetes/was\\_ist\\_diabetes\\_/was\\_ist\\_diabetes\\_typ\\_1](https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/was_ist_diabetes_typ_1).
3. diabetesDE Deutsche Diabetes Hilfe. Was ist Diabetes Typ 2? 2021 [Zugriff 10.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.diabetesde.org/ueber\\_diabetes/was\\_ist\\_diabetes\\_/was\\_ist\\_diabetes\\_typ\\_2](https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/was_ist_diabetes_typ_2).
4. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Diabetologie und Stoffwechsel. 2017;12(S 02):S94-S100.
5. diabetesDE Deutsche Diabetes Hilfe. Was ist Diabetes Typ 3? 2015 [Zuletzt aktualisiert Juni 2015; Zugriff 06.08.2021]. Abrufbar unter: [https://www.diabetesde.org/ueber\\_diabetes/was\\_ist\\_diabetes\\_/was\\_ist\\_diabetes\\_typ\\_3](https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/was_ist_diabetes_typ_3).
6. diabetesDE Deutsche Diabetes Hilfe. Schwangerschaftsdiabetes - wenn die Krankheit erst während der Schwangerschaft auftritt. 2021 [Zugriff 10.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.diabetesde.org/ueber\\_diabetes/was\\_ist\\_diabetes\\_/diabetes\\_und\\_schwangerschaft\\_/gestationsdiabetes](https://www.diabetesde.org/ueber_diabetes/was_ist_diabetes_/diabetes_und_schwangerschaft_/gestationsdiabetes).
7. Spital G. Therapie des diabetischen Makulaödems. Der Diabetologe. 2018;14(8):577-89.
8. Moisseiev E, Loewenstein A. Management of Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Res. 2017;58(1):15-7.
9. Antonetti DA, Barber AJ, Bronson SK, Freeman WM, Gardner TW, Jefferson LS, et al. Diabetic retinopathy: seeing beyond glucose-induced microvascular disease. Diabetes. 2006;55(9):2401-11.
10. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(5):75-83; quiz 4.
11. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results

from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843.

12. Porta M, Curletto G, Cipullo D, Rigault de la Longrais R, Trento M, Passera P, et al. Estimating the delay between onset and diagnosis of type 2 diabetes from the time course of retinopathy prevalence. *Diabetes Care.* 2014;37(6):1668-74.

13. Jacobs E, Rathmann W, Tonnie T, Arendt D, Marchouez M, Veith L, et al. Age at diagnosis of Type 2 diabetes in Germany: a nationwide analysis based on claims data from 69 million people. *Diabet Med.* 2020;37(10):1723-7.

14. Koopman RJ, Mainous AG, 3rd, Liszka HA, Colwell JA, Slate EH, Carnemolla MA, et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann Fam Med.* 2006;4(5):427-32.

15. Spijkerman AM, Dekker JM, Nijpels G, Adriaanse MC, Kostense PJ, Ruwaard D, et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care.* 2003;26(9):2604-8.

16. Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia.* 2016;59(9):1913-9.

17. Rosenbauer J, Neu A, Rothe U, Seufert J, Holl RW. Diabetestypen sind nicht auf Altersgruppen beschränkt: Typ-1-Diabetes bei Erwachsenen und Typ-2-Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. *Journal of Health Monitoring.* 2019;4(2):31--53.

18. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG). S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes - 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 057-013. 2018.

19. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(1):1-32.

20. Ozaki H, Hayashi H, Viores SA, Moromizato Y, Campochiaro PA, Oshima K. Intravitreal sustained release of VEGF causes retinal neovascularization in rabbits and breakdown of the blood-retinal barrier in rabbits and primates. *Exp Eye Res.* 1997;64(4):505-17.

21. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):364-75.

22. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-7.

23. Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease: From Bench to Bedside. *Ophthalmology.* 2016;123(10S):S78-S88.

24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):823-33.

25. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(4):195-206.

26. Hammes H-P, Lemmen KD, Bertram B. Diabetische Retinopathie und Makulopathie. *Diabetologie und Stoffwechsel.* 2020;15(S 01):S175-S80.

27. Radda S, Bolz M, Egger S, Gasser-Steiner V, Kralinger M, Mennel S, et al. [Diagnosis, treatment and monitoring of diabetic eye disease (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):164-8.

28. Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG), Retinologische Gesellschaft e. V. (RG), Berufsverband der Augenärzte Deutschlands e. V. (BVA). [Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema : Situation August 2019]. *Ophthalmologie*. 2020;117(3):218-47.
29. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
30. Gelissen F, Ziemssen F. [Diabetic maculopathy. Diagnosis and treatment]. *Ophthalmologie*. 2010;107(8):773-86; quiz 87-8.
31. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
32. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juli 2021. 2021.
33. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis® Fertigspritze. Stand: November 2021. 2021.
34. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: OZURDEX® 700 Mikrogramm intravitreales Implantat in einem Applikator. Stand: September 2019. 2019.
35. Alimera Sciences Europe Limited. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. ILUVIEN 190 Mikrogramm intravitreales Implantat im Applikator. Stand: Juni 2021. 2021.
36. European Medicines Agency. Lucentis - Ranibizumab. 2021 [Zugriff 19.05.2021]. Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lucentis#authorisation-details-section>.
37. European Medicines Agency. Eylea - Aflibercept. 2021 [Zugriff 19.05.2021]. Abrufbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>.
38. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
39. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 148-Week Results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2376-85.
40. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
41. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015;122(10):2044-52.
42. World Health Organization. Blindness and vision impairment. 2021 [Zuletzt aktualisiert 26.02.2021; Zugriff 26.07.2021]. Abrufbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blindness-and-visual-impairment>.
43. Cheung N, Mitchell P, Wong TY. Diabetic retinopathy. *Lancet*. 2010;376(9735):124-36.
44. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004015.

45. Langelaaan M, de Boer MR, van Nispen RM, Wouters B, Moll AC, van Rens GH. Impact of visual impairment on quality of life: a comparison with quality of life in the general population and with other chronic conditions. *Ophthalmic Epidemiol.* 2007;14(3):119-26.
46. Marques AP, Ramke J, Cairns J, Butt T, Zhang JH, Muirhead D, et al. Global economic productivity losses from vision impairment and blindness. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100852.
47. Demmin DL, Silverstein SM. Visual Impairment and Mental Health: Unmet Needs and Treatment Options. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:4229-51.
48. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Letow J, Wolpers C, Pascual-Camps I, et al. Prevalence, incidence and future projection of diabetic eye disease in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(1):11-23.
49. Kreft D, McGuinness MB, Doblhammer G, Finger RP. Diabetic retinopathy screening in incident diabetes mellitus type 2 in Germany between 2004 and 2013 - A prospective cohort study based on health claims data. *PLoS One.* 2018;13(4):e0195426.
50. Michelson G, Forst T. Diabetic Macular Edema in Diabetological Practices. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(11):1320-5.
51. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of Functional and Anatomic Outcomes in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab. *Ophthalmology.* 2015;122(7):1395-401.
52. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, et al. Compliance and Adherence of Patients with Diabetic Macular Edema to Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Daily Practice. *Retina.* 2018;38(12):2293-300.
53. Ehlken C, Helms M, Bohringer D, Agostini HT, Stahl A. Association of treatment adherence with real-life VA outcomes in AMD, DME, and BRVO patients. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:13-20.
54. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:939-46.
55. Agarwal A, Sarwar S, Sepah YJ, Nguyen QD. What have we learnt about the management of diabetic macular edema in the antivascular endothelial growth factor and corticosteroid era? *Curr Opin Ophthalmol.* 2015;26(3):177-83.
56. Escher D, Schmidt A, Steiner P. Single-chain antibody fragments in ophthalmology. *EURETINA congress, 17-20 Sep 2015; Nice, France.2015.*
57. Brown D, Wolf S, Garweg J, Bandello F, Emanuelli A, Escobar Barranco JJ, et al. Brolicizumab for the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: 52-week results from the KESTREL & KITE studies, Poster presented at the Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), May 1–7, 2021. 2021.
58. Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, Framme C, Galic J, Herbert E, et al. Treat-and-extend regimes with anti-VEGF agents in retina diseases: A Literature Review and Consensus Recommendations. *RETINA.* 2015;35(8).
59. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 10th edn.* Brussels, Belgium. 2021 [Zugriff 27.01.2022]. Abrufbar unter: <https://www.diabetesatlas.org>.
60. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(Supplement 1):S13.
61. Blüher M, Stumvoll M. Diabetes and Obesity. In: Bonora E, DeFronzo RA, editors. *Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders.* Endocrinology. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 1-49.
62. Hu FB, Satija A, Manson JE. Curbing the Diabetes Pandemic: The Need for Global Policy Solutions. *JAMA.* 2015;313(23):2319-20.

63. World Health Organization. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2019 [Zugriff 15.12.2021]. Abrufbar unter: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
64. World Health Organization. The top 10 causes of death. 2020 [Zuletzt aktualisiert 09.12.2020; Zugriff 13.07.2021]. Abrufbar unter: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
65. Heidemann C, Scheidt-Nave C. Prävalenz, Inzidenz und Mortalität von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland – Bestandsaufnahme zur Diabetes-Surveillance. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
66. Heidemann C, Kuhnert R, Born S, Scheidt-Nave C, editors. 12-Month prevalence of known diabetes mellitus in Germany. 2017.
67. Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J. Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland; 2017.
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 763. Bestimmung der GKV-Zielpopulation für die Indikation Diabetes mellitus Typ 2 mittels GKV-Routinedaten. Auftrag GA16-03. 2019 [Zugriff 16.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.iqwig.de/download/ga16-03\\_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2\\_arbeitspapier\\_v1-1.pdf?rev=186376](https://www.iqwig.de/download/ga16-03_routinedaten-bei-diabetes-mellitus-typ-2_arbeitspapier_v1-1.pdf?rev=186376).
69. Tamayo T, Brinks R, Hoyer A, Kuß O, Rathmann W. The Prevalence and Incidence of Diabetes in Germany: An Analysis of Statutory Health Insurance Data on 65 Million Individuals From the Years 2009 and 2010. Dtsch Arztebl International. 2016;113(11):177-82.
70. Robert Koch Institut. Diabetes in Deutschland – Bericht der Nationalen Diabetes-Surveillance 2019. 2019.
71. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Patientenzahlen (Abschnitt 3.2, Modul 3) für Brolicizumab im Anwendungsgebiet DMÖ. Stand: 16.02.2022. 2022.
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dulaglutid (Erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse gemäß §13 (Diabetes mellitus Typ 2)) vom 16. Juli 2020. 2020 [Zuletzt aktualisiert 16.07.2020; Zugriff 16.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6732/2020-07-16\\_AM-RL-XII\\_Dulaglutid\\_D-511\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6732/2020-07-16_AM-RL-XII_Dulaglutid_D-511_TrG.pdf).
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dapagliflozin/Metformin (Neubewertung aufgrund neuer Wissenschaftlicher Erkenntnisse (Diabetes mellitus Typ 2)). 2019 [Zugriff 16.06.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6238/2019-12-19\\_AM-RL-XII\\_Dapagliflozin-Metformin\\_D-462\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6238/2019-12-19_AM-RL-XII_Dapagliflozin-Metformin_D-462_TrG.pdf).
74. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte). 2022 [Zuletzt aktualisiert 15.02.2022; Zugriff 15.02.2022]. Abrufbar unter: [https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg\\_olap\\_tables.prc\\_set\\_hierlevel?p\\_uid=gast&p\\_aid=71727153&p\\_sprache=D&p\\_help=2&p\\_indnr=249&p\\_ansnr=87011197&p\\_version=2&p\\_dim=D.000&p\\_dw=3732&p\\_direction=drill](https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_set_hierlevel?p_uid=gast&p_aid=71727153&p_sprache=D&p_help=2&p_indnr=249&p_ansnr=87011197&p_version=2&p_dim=D.000&p_dw=3732&p_direction=drill).

75. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung: Deutschland, Stichtag. 2022 [Zuletzt aktualisiert 29.07.2021; Zugriff 16.02.2022]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1628267708227&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
76. Statistisches Bundesamt (Destatis). Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. 2022 [Zuletzt aktualisiert 16.02.2022; Zugriff 16.02.2022]. Abrufbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=2&levelid=1628267747268&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12421-0001&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
77. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Aflibercept (Eylea®) - Modul 3 C - Stand: 02.09.2014. 2014 [Zugriff 15.12.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-644/2014-09-02\\_Modul3C\\_Aflibercept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-644/2014-09-02_Modul3C_Aflibercept.pdf).
78. Thomas RL, Dunstan FD, Luzio SD, Chowdhury SR, North RV, Hale SL, et al. Prevalence of diabetic retinopathy within a national diabetic retinopathy screening service. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(1):64-8.
79. Ondrejko M, Jackuliak P, Martinka E, Mogan M, Foley J, Fabkova J, et al. Prevalence and epidemiological characteristics of patients with diabetic retinopathy in Slovakia: 12-month results from the DIARET SK study. *PLoS One*. 2019;14(12):e0223788.
80. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, Peto T, Hoehn R, Schulz A, et al. Prevalence and Cardiovascular Associations of Diabetic Retinopathy and Maculopathy: Results from the Gutenberg Health Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127188.
81. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, Wagner C, Siegel E, Holl RW, et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes-Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015;10(7):e0132492.
82. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(11):1334-40.
83. Castillo-Oti JM, Canal-Villanueva J, Garcia-Unzueta MT, Galvan-Manso AI, Callejas-Herrero MR, Munoz-Cacho P. [Prevalence and risk factors associated with diabetic retinopathy in Santander. Northern Spain]. *Aten Primaria*. 2020;52(1):29-37.
84. Jansson RW, Hufthammer KO, Krohn J. Diabetic retinopathy in type 1 diabetes patients in Western Norway. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(5):465-74.
85. Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021.
86. Schmidt C, Reitzle L, Dress J, Rommel A, Ziese T, Heidemann C. [Prevalence and incidence of documented diabetes based on health claims data-reference analysis for diabetes surveillance in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63(1):93-102.
87. Ouyang Y, Heussen FM, Keane PA, Sadda SR, Walsh AC. The retinal disease screening study: prospective comparison of nonmydriatic fundus photography and optical coherence tomography for detection of retinal irregularities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(2):1460-8.

88. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.
89. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, Reichel E, Coker JG, Wilkins JR, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 1998;105(2):360-70.
90. Alkuraya H, Kangave D, Abu El-Asrar AM. The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005;26(3):93-9.
91. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(6):688-93.
92. Yang CS, Cheng CY, Lee FL, Hsu WM, Liu JH. Quantitative assessment of retinal thickness in diabetic patients with and without clinically significant macular edema using optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(3):266-70.
93. Ozdek SC, Erdinc MA, Gurelik G, Aydin B, Bahceci U, Hasanreisoglu B. Optical coherence tomographic assessment of diabetic macular edema: comparison with fluorescein angiographic and clinical findings. *Ophthalmologica*. 2005;219(2):86-92.
94. Tracey ML, McHugh SM, Buckley CM, Canavan RJ, Fitzgerald AP, Kearney PM. The prevalence of Type 2 diabetes and related complications in a nationally representative sample of adults aged 50 and over in the Republic of Ireland. *Diabet Med*. 2016;33(4):441-5.
95. Dutra Medeiros M, Mesquita E, Papoila AL, Genro V, Raposo JF. First diabetic retinopathy prevalence study in Portugal: RETINODIAB Study--evaluation of the screening programme for Lisbon and Tagus Valley region. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(10):1328-33.
96. Petrella RJ, Blouin J, Davies B, Barbeau M. Prevalence, Demographics, and Treatment Characteristics of Visual Impairment due to Diabetic Macular Edema in a Representative Canadian Cohort. *J Ophthalmol*. 2012;2012:159167.
97. Martin-Merino E, Fortuny J, Rivero-Ferrer E, Garcia-Rodriguez LA. Incidence of retinal complications in a cohort of newly diagnosed diabetic patients. *PLoS One*. 2014;9(6):e100283.
98. Romero-Aroca P, de la Riva-Fernandez S, Valls-Mateu A, Sagarra-Alamo R, Moreno-Ribas A, Soler N. Changes observed in diabetic retinopathy: eight-year follow-up of a Spanish population. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(10):1366-71.
99. Salinero-Fort MA, San Andres-Rebollo FJ, de Burgos-Lunar C, Arrieta-Blanco FJ, Gomez-Campelo P, Group M. Four-year incidence of diabetic retinopathy in a Spanish cohort: the MADIABETES study. *PLoS One*. 2013;8(10):e76417.
100. Dreier M, Kramer S, Stark K. Epidemiologische Methoden zur Gewinnung verlässlicher Daten. *Public Health*. 2012:Seite 416.
101. Tönnies T, Rockl S, Hoyer A, Heidemann C, Baumert J, Du Y, et al. Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabet Med*. 2019;36(10):1217-25.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-20: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6	1
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6	1
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12	1
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### **Brolucizumab**

Brolucizumab wird in einer Dosierung von 6 mg als intravitreale Injektion verabreicht. Die Injektionen erfolgen in der sog. Aufbauphase alle sechs Wochen für die ersten fünf Gaben. Das Behandlungsintervall wird danach je nach Krankheitsaktivität individuell festgelegt (1). Das bedeutet, dass die Intervalle von Injektion zu Injektion jeweils erweitert oder bei Bedarf wieder verkürzt werden können. Das Behandlungsintervall von zwei Monaten nach dem Aufbau bildet die untere Grenze des zeitlichen Injektionsabstandes, da laut Fachinformation bei Krankheitsaktivität ein Intervall von zwei Monaten vorgesehen ist. Damit wären mindestens sechs und maximal sieben Injektionen im ersten Behandlungsjahr nötig. Die Anzahl der Behandlungen in den Folgejahren beläuft sich bei weiterer Ausweitung der Intervalle über den Verlauf mehrerer Jahre (analog zur Nutzenbewertung von Aflibercept (2)) auf mindestens eine Injektion; bei maximal möglicher Verkürzung des Behandlungsintervalls auf zwei Monate sind in den Folgejahren maximal sechs Injektionen nötig (Tabelle 3-20).

**Aflibercept**

Für die Behandlung des DMÖ beträgt die empfohlene Dosierung von Aflibercept 2 mg pro Gabe als intravitreale Injektion. Die Behandlung mit Aflibercept wird mit fünf aufeinander folgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert. Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung kann der Arzt basierend auf dem funktionellen oder morphologischen Befund das zweimonatige Behandlungsintervall aufrechterhalten oder entsprechend einem „Treat-and-Extend“-Schema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in zweiwöchigen Schritten verlängert, um eine stabile Funktion und Morphologie aufrechtzuerhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als vier Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden (3). Die Anzahl der Behandlungen im ersten Jahr beläuft sich damit auf acht, in den Folgejahren auf eine (bei weiterer Ausweitung der Intervalle) bis sechs (Tabelle 3-20).

**Ranibizumab**

Die empfohlene Dosis für Ranibizumab beträgt 0,5 mg, verabreicht als intravitreale Injektion. Das Zeitintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens vier Wochen betragen. Die Behandlung beginnt mit einer Injektion pro Monat, bis bei kontinuierlicher Behandlung der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität, wie etwa eine Veränderung der Sehschärfe sowie andere Krankheitsanzeichen und -symptome, mehr zu erkennen sind. Es können initial drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen notwendig sein (4).

Anschließend sollten die Kontroll- und Behandlungsintervalle auf Basis der gemessenen Sehschärfe und/oder morphologischer Kriterien vom Arzt festgelegt werden. Wenn Patienten entsprechend einem „Treat-and-Extend“-Schema behandelt werden, können, sobald der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen, die Behandlungsintervalle schrittweise verlängert werden, bis Anzeichen einer Krankheitsaktivität oder einer Visusbeeinträchtigung zurückkehren. Das Behandlungsintervall kann um bis zu einen Monat auf einmal verlängert werden. Bei erneutem Auftreten von Krankheitsaktivität sollte das Intervall entsprechend verkürzt werden (4). Im ersten Jahr wird daher von sechs bis zwölf Behandlungen ausgegangen. In den Folgejahren sind jeweils eine (bei weiterer Ausweitung der Intervalle) bis zwölf Injektionen nötig (Tabelle 3-20).

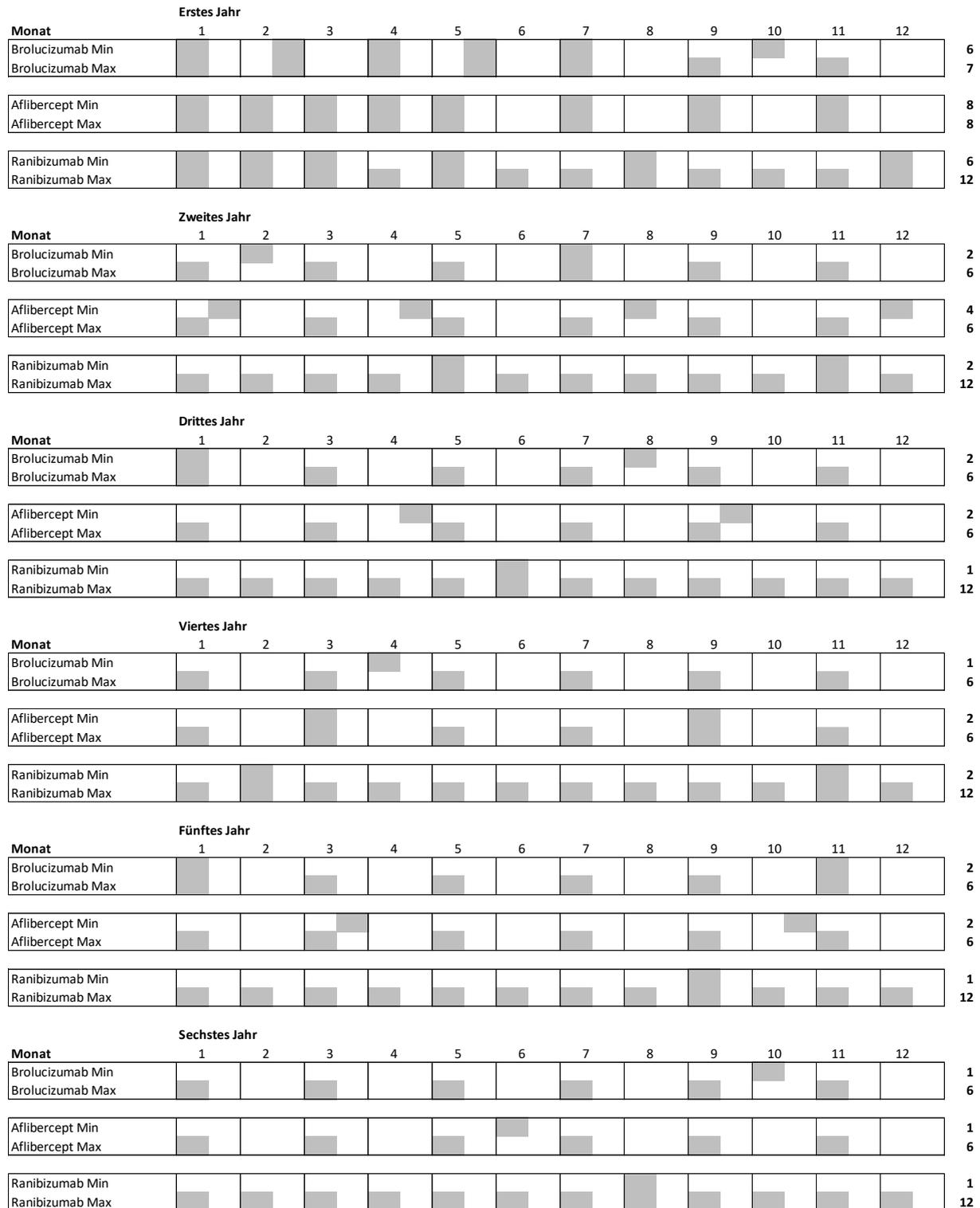


Abbildung 3-2: Minimale und maximale Injektionshäufigkeit im ersten Behandlungsjahr und in den Folgejahren

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese

Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-20). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Kontinuierlich	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6	6 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 6 – 7 × 6 mg (6 – 7 Packungen) Folgejahre: 1 – 6 × 6 mg (1 – 6 Packungen)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6	2 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 8 × 2 mg (8 Packungen) Folgejahre: 1 – 6 × 2 mg (1 – 6 Packungen)
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12	0,5 mg (1 Packung)	Erstes Jahr: 6 – 12 × 0,5 mg (6 – 12 Packungen) Folgejahre: 1 – 12 × 0,5 mg (1 – 12 Packungen)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Dosierung pro Injektion liegt bei Brolucizumab bei 6 mg, bei Aflibercept bei 2 mg und bei Ranibizumab bei 0,5 mg. Dies entspricht jeweils einer Packung des Fertigarzneimittels. Der Jahresverbrauch ergibt sich aus der Häufigkeit der Behandlungen pro Jahr, bei der jeweils eine Injektion in der empfohlenen Dosierung gegeben wird, also eine Packung pro Behandlung an einem Auge.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-23: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro<sup>a</sup></b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Brolucizumab 120 mg/ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Beovu <sup>®</sup> )	1.022,73	1.020,96 [1,77 <sup>b</sup> ; 0 <sup>c</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Aflibercept 40 mg/ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Eylea <sup>®</sup> )	1.099,38	1.037,37 [1,77 <sup>b</sup> ; 60,24 <sup>c</sup> ]
Aflibercept 40 mg/ml, Injektionslösung (Eylea <sup>®</sup> )	1.099,38	1.037,37 [1,77 <sup>b</sup> ; 60,24 <sup>c</sup> ]
Ranibizumab 10 mg/ml, Injektionslösung in einer Fertigspritze (Lucentis <sup>®</sup> )	1.263,26	1.192,17 [1,77 <sup>b</sup> ; 69,32 <sup>c</sup> ]
Ranibizumab 10 mg/ml, Injektionslösung (Lucentis <sup>®</sup> )	1.263,26	1.192,17 [1,77 <sup>b</sup> ; 69,32 <sup>c</sup> ]
<p>a: Weder für das zu bewertende Arzneimittel noch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien fallen Rabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium) bzw. nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) an.</p> <p>b: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung.</p> <p>c: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer bzw. Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 2 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. März 2022) (5).

Für das zu bewertende Arzneimittel Brolucizumab ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte für die in Tabelle 3-23 aufgelistete Darreichungsform und Packungsgröße wie angegeben.

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien Aflibercept bzw. Ranibizumab nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte errechnen sich für die in Tabelle 3-23 aufgelisteten Darreichungsformen und Packungsgrößen wie angegeben.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 7 Folgejahre: 1 – 6
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6
		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 8 Folgejahre: 1 – 6
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	Intravitreale Injektion	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12

		Postoperative Kontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12
		Funktionelle Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12
		Morphologische Befundkontrollen	1 × je Behandlung	Erstes Jahr: 6 – 12 Folgejahre: 1 – 12

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Bei der Anwendung von Brolocizumab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils die gleichen GKV-Zusatzleistungen an. Sie werden im Folgenden für alle drei Wirkstoffe gemeinsam beschrieben.

### **Intravitreale Injektion des Medikaments**

Sowohl Brolocizumab als auch Aflibercept und Ranibizumab werden intravitreal appliziert. Die Kosten der intravitrealen Medikamenteneingabe fallen somit bei jeder Behandlung an.

### **Postoperative Kontrollen**

Die Anwendung von Brolocizumab, Aflibercept und Ranibizumab erfordert jeweils postoperative Kontrollen, insbesondere des Augeninnendrucks direkt nach Applikation. So soll unmittelbar nach der Anwendung ein potenzieller Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Angemessen sind eine Überprüfung der Perfusion des Sehnervenkopfes oder eine Tonometrie (1, 3, 4). Laut Fachinformation von Ranibizumab ist eine postoperative Überwachung des Patienten von einer Woche nötig, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen (4).

### **Regelmäßige funktionelle und morphologische Befundkontrollen**

Unter Behandlung mit Brolocizumab, Aflibercept und Ranibizumab fallen jeweils regelmäßige Befundkontrollen an. Diese finden in der Regel in Vorbereitung zum Injektionstermin statt, da auf Basis des Befunds eine ärztliche Entscheidung über das nachfolgende Behandlungsintervall getroffen wird. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist in der Regel nicht notwendig, kann aber nach Ermessen des Arztes erfolgen. Die Häufigkeit der Befundkontrollen richtet sich daher nach der Anwendungshäufigkeit des jeweiligen Medikaments und dem ärztlichen Ermessen. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird vereinfachend davon ausgegangen, dass die Befundkontrollen jeweils nur in Vorbereitung zum Injektionstermin stattfinden.

Die Befundkontrollen umfassen gemäß den jeweiligen Fachinformationen eine Visuskontrolle und die Untersuchung morphologischer Kriterien, die in der Praxis durch eine optische Kohärenztomografie erfolgt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-24 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, rechtes/linkes Auge</u> GOP 31371/31372 (niedergelassener Bereich) oder GOP 36371/36372 (belegärztlicher Bereich)	189,61 / 189,61 oder 90,92 / 90,92
<u>Intravitreale Medikamenteneingabe, beidseitig</u> GOP 31373 (niedergelassener Bereich) oder GOP 36373 (belegärztlicher Bereich)	oder 249,66 oder 119,99
<u>Postoperative Kontrollen/Behandlung</u> GOP 31716 oder 31717: Postoperative Behandlung durch konservativen Augenarzt oder durch den Operateur Zusatzpauschale GOP 06334/06335 Summe postoperative Kontrollen	26,25 oder 18,81  14,53 $\Sigma$ 33,34 – 40,78
<u>Funktionelle Befundkontrolle (Visuskontrolle)</u> In fachärztlicher Grundpauschale enthalten	0,00
<u>Morphologische Befundkontrolle mittels OCT</u> GOP 06338/06339	45,52
Die OPS-Ziffer 5-156.9 umfasst die intravitreale Medikamenteneingabe (GOP 31371,-2,-3 bzw. 36371,-2,-3), die ausführliche Nachbehandlung bei besonderer Begründung (GOP 31502 bzw. 36502), die postoperative Behandlung (GOP 31716 bzw. 31717) und die Narkose bei besonderer Begründung (GOP 31821 bzw. 36821).	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-25 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation wurden offiziellen Quellen entnommen. So ergeben sich die Werte zur ärztlichen Honorierung aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der Fassung mit Wirkung zum 1. Januar 2022 (6). Die Kosten für zusätzlich notwendige ärztliche oder labortechnische GKV-Leistungen ergeben sich entsprechend

dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab in der aktuell gültigen Fassung (6) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 11,2662 Cent je Punkt für das Jahr 2022 (7).

### **Intravitreale Medikamenteneingabe**

Bei der Abrechnung der intravitrealen Medikamenteneingabe wird unterschieden zwischen der Applikation am rechten bzw. linken Auge bzw. der beidseitigen Behandlung. Außerdem wird unterschieden zwischen der Applikation durch einen niedergelassenen Arzt und der belegärztlichen Behandlung.

Für die Anwendung im niedergelassenen Bereich gelten folgende EBM-Ziffern:

- GOP 31371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (189,61 Euro; 1683 Punkte)
- GOP 31372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (189,61 Euro; 1683 Punkte)
- GOP 31373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (249,66 Euro; 2216 Punkte)

Für die Anwendung im belegärztlichen Bereich gelten folgende EBM-Ziffern:

- GOP 36371: Intravitreale Medikamenteneingabe, rechts (90,92 Euro; 807 Punkte)
- GOP 36372: Intravitreale Medikamenteneingabe, links (90,92 Euro; 807 Punkte)
- GOP 36373: Intravitreale Medikamenteneingabe, an beiden Augen (119,99 Euro; 1065 Punkte)

Zur weiteren Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die einseitige Anwendung zugrunde gelegt, da dies die Versorgungsrealität am besten abbildet. Die Anwendung im niedergelassenen bzw. belegärztlichen Bereich wird als Spanne berücksichtigt.

### **Postoperative Kontrollen/Behandlung**

Bei Überweisung zum konservativen Augenarzt sind die notwendigen postoperativen Kontrollen über die GOP 31716 (26,25 Euro; 233 Punkte) abrechnungsfähig. Übernimmt der Operateur selbst die postoperative Behandlung, kann über die GOP 31717 (18,81 Euro; 167 Punkte) abgerechnet werden. Die unterschiedlichen Vergütungen je nach Behandler gehen als Spanne in die Berechnung der Jahrestherapiekosten ein.

Außerdem kann die Zusatzpauschale für die Betreuung eines Patienten nach Durchführung einer intravitrealen Medikamenteneingabe pro Auge abgerechnet werden (GOP 06334/06335; je 14,53 Euro; je 129 Punkte).

### **Funktionelle Befundkontrollen (Visuskontrollen)**

Die Visuskontrolle ist in der fachärztlichen Grundpauschale bereits enthalten. Sie beträgt pro Quartal 13,18 Euro (GOP 06211; 117 Punkte) für Versicherte zwischen dem sechsten und 59. Lebensjahr bzw. 15,32 Euro (GOP 06212; 136 Punkte) für Versicherte ab dem 60. Lebensjahr. Da diese Grundpauschale unabhängig von der Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. den zweckmäßigen Vergleichstherapien anfällt, wird sie in den Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt. Für die Visuskontrolle fallen also keine weiteren Kosten an.

### Morphologische Befundkontrollen

Die Kosten für die morphologische Befundkontrolle mittels OCT ist seit 1. Oktober 2019 über die GOP 06338 bzw. 06339 abrechnungsfähig. Die Vergütung beträgt pro Untersuchung 404 Punkte bzw. 45,52 Euro.

*Geben Sie in Tabelle 3-26 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-24 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-25 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>	
		Intravitreale Injektion	545,52 – 1.327,27
		Postoperative Kontrollen	200,04 – 285,46
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	273,12 – 318,64
		<b>Pro Folgejahr</b>	
		Intravitreale Injektion	90,92 – 1.137,66
		Postoperative Kontrollen	33,34 – 244,68
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	45,52 – 273,12
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>	
		Intravitreale Injektion	727,36 – 1.516,88
		Postoperative Kontrollen	266,72 – 326,24

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	364,16
		<b>Pro Folgejahr</b>	
		Intravitreale Injektion	90,92 – 1.137,66
		Postoperative Kontrollen	33,34 – 244,68
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	45,52 – 273,12
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>	
		Intravitreale Injektion	545,52 – 2.275,32
		Postoperative Kontrollen	200,04 – 489,36
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	273,12 – 546,24
		<b>Pro Folgejahr</b>	
		Intravitreale Injektion	90,92 – 2.275,32
		Postoperative Kontrollen	33,34 – 489,36
		Funktionelle Befundkontrollen	0,00
		Morphologische Befundkontrollen	45,52 – 546,24

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle

hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Brolucizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>			
		6.125,76 – 7.146,72	1.018,68 – 1.931,37	0,00	7.144,44 – 9.078,09
		<b>Pro Folgejahr</b>			
		1.020,96 – 6.125,76	169,78 – 1.655,46	0,00	1.190,74 – 7.781,22
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapien</b>					
Aflibercept	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>			
		8.298,96	1.358,24 – 2.207,28	0,00	9.657,20 – 10.506,24
		<b>Pro Folgejahr</b>			
		1.037,37 – 6.224,22	169,78 – 1.655,46	0,00	1.207,15 – 7.879,68
Ranibizumab	Erwachsene mit Visusbeeinträchtigung infolge eines DMÖ	<b>Im ersten Jahr</b>			
		7.153,02 – 14.306,04	1.018,68 – 3.310,92	0,00	8.171,70 – 17.616,96
		<b>Pro Folgejahr</b>			
		1.192,17 – 14.306,04	169,78 – 3.310,92	0,00	1.361,95 – 17.616,96

Die Herleitung der Jahrestherapiekosten ist in einer Excel-Datei dokumentiert (8).

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

*Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zur Behandlung des DMÖ standen bisher die als zweckmäßige Vergleichstherapien benannten Arzneimittel Aflibercept und Ranibizumab zur Verfügung. Wie bei Brolucizumab handelt es sich dabei um VEGF-Inhibitoren.

#### **Patientengruppen mit Kontraindikation**

Als Kontraindikation nennt die Fachinformation von Brolucizumab eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation aufgeführten sonstigen Bestandteile. Angaben zur Häufigkeit dieser Kontraindikation bei Patienten mit DMÖ liegen nicht vor. Außerdem darf Brolucizumab nicht angewendet werden, wenn intraokuläre Entzündungen bestehen oder wenn okuläre bzw. periokuläre Infektionen oder ein Verdacht auf solche vorliegen. In diesen Fällen kann davon ausgegangen werden, dass nach Abklingen der Entzündung bzw. Infektion mit einer Behandlung begonnen werden kann und die Kontraindikation daher keinen Einfluss auf den Versorgungsanteil hat (1).

#### **Therapieabbrüche**

Die Therapieabbruchraten lagen unter Brolucizumab in der Studie KITE bei 10,6 % und in der Studie KESTREL bei 13,2 %, unter Aflibercept waren es in diesen Studien 8,3 % bzw. 9,6 %, jeweils über die Studiendauer von 52 Wochen (9, 10).

#### **Versorgungssituation und Patientenpräferenz**

Ziel der Behandlung ist die möglichst langfristige Erhaltung der Sehkraft. Eine Wiederherstellung nach vollständiger Erblindung ist durch eine Behandlung nicht zu erreichen. Patienten, die aufgrund des DMÖ bereits erblindet sind, werden daher keine Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhalten. Zur Inzidenz der Erblindung konnten keine Literaturquellen identifiziert werden, die zwischen diabetischer Retinopathie und DMÖ unterscheiden. Die standardisierte absolute Inzidenz einer Erblindung aufgrund einer diabetischen Augenerkrankung (diabetische Retinopathie oder DMÖ) liegt in Deutschland bei 687 bis 1.006 pro Jahr (11).

Darüber hinaus stellt die wiederholte intraokuläre Injektion ins Auge für viele Patienten eine erhebliche Belastung dar. Dies liegt unter anderem an der nötigen Regelmäßigkeit der Arztbesuche, die ggf. Begleitung erfordern und entsprechend geplant werden müssen, sowie an der oftmals angstbesetzten Injektion ins Auge. In einigen Fällen führt das dazu, dass die Therapie

gar nicht erst begonnen, bald wieder abgebrochen oder aber unregelmäßig durchgeführt wird. Es ist dabei jedoch nicht davon auszugehen, dass es Unterschiede zwischen den zur Behandlung der DMÖ zugelassenen VEGF-Inhibitoren gibt. Eine relevante Verschiebung der Versorgungsanteile zwischen den einzelnen VEGF-Inhibitoren ist daher nicht zu erwarten. Denkbar wäre, dass die unterschiedlichen Applikationshäufigkeiten eine Rolle spielen.

Zur Häufigkeit einer Behandlung von DMÖ-Patienten mit VEGF-Inhibitoren in Deutschland liegen keine Literaturangaben vor. Einer retrospektiven US-Datenbankanalyse mit 13.410 nicht vorbehandelten DMÖ-Patienten zufolge werden 23,5 % der Patienten innerhalb eines Jahres mit einem VEGF-Inhibitor behandelt (12). Es wird davon ausgegangen, dass diese Daten annähernd auf Deutschland übertragbar sind und somit etwa ein Viertel der Patienten mit DMÖ eine längerfristige Behandlung mit VEGF-Inhibitoren erhält. Aufgrund des ähnlichen Wirkprinzips und eines ähnlichen Sicherheitsprofils des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wird weiter davon ausgegangen, dass nur ein Teil der Patienten mit Brolucizumab behandelt werden wird und der andere Teil Aflibercept bzw. Ranibizumab erhalten wird.

Es ist weiterhin denkbar, dass ein Wechsel zwischen den Arzneimitteln stattfindet. Da dies jedoch von und zu jedem der drei Arzneimittel gleichermaßen zu erwarten ist, dürften sich am jeweiligen Versorgungsanteil insgesamt keine Änderungen ergeben.

### **Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich**

Die Behandlung erfolgt üblicherweise überwiegend ambulant. Eine Differenzierung ist daher nicht notwendig.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für die Jahrestherapiekosten pro Patient ergeben sich keine Änderungen. Da aber nur etwa ein Viertel aller Patienten in der Zielpopulation eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren erhält und weitere Präparate auf dem Markt verfügbar sind, fallen voraussichtlich nur für einen kleinen Bruchteil der Zielpopulation tatsächlich dauerhaft Arzneimittelkosten und GKV-Zusatzleistungen für die Anwendung von Brolucizumab an.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei*

*der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Grundlage der Angaben zur Behandlungsdauer, zum Verbrauch sowie zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen waren die jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf Informationen, die der Lauer-Taxe entnommen wurden (Stand: 15. März 2022) (5).

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Einheit bei Anwendung der Arzneimittel gemäß jeweiliger Fach- oder Gebrauchsinformation, insbesondere Angaben zur ärztlichen Honorierung, wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung vom 1. Januar 2022 entnommen (6).

### **3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel Richtlinie (AM-RL): Anlage XII -

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Aflibercept. 2013.

3. Bayer AG. Fachinformation Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: Juli 2021. 2021.
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Lucentis® Fertigspritze. Stand: November 2021. 2021.
5. Lauer-Fischer GmbH. Arzneimittelpreise: Auszug Lauer Taxe. (Stand: 15.03.2022). 2022.
6. Kassenaerztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) 1. Quartal 2022. 2022 [Zugriff 15.03.2022]. Abrufbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf).
7. Bewertungsausschuss. Beschluss des Erweiterten Bewertungsausschusses nach § 87 Absatz 4 SGB V in seiner 75. Sitzung am 15. September 2021 zur Festlegung gemäß § 87 Absatz 2e SGB V und Anpassung gemäß § 87 Absatz 2g SGB V des Orientierungswertes für das Jahr 2022 mit Wirkung zum 15. September 2021. 2021 [Zugriff 10.01.2022]. Abrufbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/HON\\_2021-09-15\\_75\\_EBA\\_BeeG\\_Orientierungswert\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/HON_2021-09-15_75_EBA_BeeG_Orientierungswert_2022.pdf).
8. Novartis Pharma GmbH. Herleitung der Jahrestherapiekosten (Excel-Datei). 2022.
9. Novartis. Clinical Study Report (Week 52 analysis): A two-year, three-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolocizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KESTREL). 2021.
10. Novartis. Clinical Study Report (Week 52 analysis): A two-year, two-arm, randomized, double masked, multicenter, phase III study assessing the efficacy and safety of brolocizumab versus aflibercept in adult patients with visual impairment due to diabetic macular edema (KITE). 2021.
11. Mauschitz MM, Li JQ, Larsen PP, Köberlein-Neu J, Holz FG, Breteler MMB, et al. Epidemiologie hochgradiger Sehbehinderungen und Blindheit älterer Menschen in Deutschland. *Der Ophthalmologe*. 2019;116(2):201-12.
12. Cantrell RA, Lum F, Chia Y, Morse LS, Rich WL, Salman CA, et al. Treatment Patterns for Diabetic Macular Edema: An Intelligent Research in Sight (IRIS) Registry Analysis. *Ophthalmology*. 2020;127(3).

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

#### **Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals sowie an die Infrastruktur**

Gemäß Fachinformation (1) darf Brolocizumab nur von qualifizierten Ophthalmologen mit Erfahrung in der Durchführung von intravitrealen Injektionen appliziert werden. Die intravitreale Injektion muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Dies beinhaltet eine chirurgische Händedesinfektion, sterile Operationshandschuhe, ein steriles Abdecktuch sowie ein steriles Lidspekulum (oder ein vergleichbares Instrument). Eine sterile Ausrüstung für eine Parazentese ist vorsorglich bereitzuhalten. Vor der Durchführung der intravitrealen Verabreichung sollte eine gründliche Anamnese hinsichtlich möglicher Überempfindlichkeitsreaktionen erhoben werden. Vor der Injektion sind eine adäquate Anästhesie und die Desinfektion der periokularen Haut, des Augenlids und der Augenoberfläche mit einem topischen Breitspektrum-Antiseptikum durchzuführen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten hinsichtlich einer Erhöhung des intraokularen Drucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Vorsorglich sollte eine sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese bereitgehalten werden.

Nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten angewiesen werden, alle Symptome, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Rötungen des Auges, Photophobie, Verschwommensehen), unverzüglich zu melden.

#### **Dosierung und Behandlungsdauer**

Die empfohlene Dosis beträgt 6 mg Brolocizumab (0,05 ml Lösung), die als intravitreale Injektion alle 6 Wochen für die ersten 5 Dosen verabreicht wird. Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. Bei Patienten ohne Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 12 Wochen (3 Monate) in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit Krankheitsaktivität sollte eine Behandlung alle 8 Wochen (2 Monate) in Betracht gezogen werden.

Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolucizumab abgebrochen werden.

### **Besondere Patientengruppen**

#### ***Ältere Patienten***

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### ***Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion***

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### ***Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion***

Brolucizumab wurde nicht bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion untersucht. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der Dosierung erforderlich.

#### ***Kinder und Jugendliche***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolucizumab bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit einer bestehenden okularen oder periokularen Infektion bzw. einem Verdacht darauf.
- Patienten mit einer bestehenden intraokularen Entzündung.

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### ***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### ***Endophthalmitis, intraokulare Entzündung, traumatische Katarakt, Netzhautablösung, Netzhautteintriss, retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss***

Intravitreale Injektionen, einschließlich jener mit Brolucizumab, können zu Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, traumatischer Katarakt, Netzhautablösung und Netzhautteintriss führen. Es müssen immer ordnungsgemäße aseptische Injektionstechniken angewendet werden, wenn Brolucizumab verabreicht wird.

Die Patienten sollen angewiesen werden, alle Symptome, die auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, unverzüglich zu melden.

***Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss***

In Zusammenhang mit der Anwendung von Brolucizumab wurde über intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss berichtet. Eine höhere Anzahl von intraokularen Entzündungsereignissen wurde bei Patienten mit behandlungsbedingten Antikörpern beobachtet. Untersuchungen haben ergeben, dass die retinale Vaskulitis und/oder der retinale Gefäßverschluss immunvermittelte Ereignisse sind. Intraokulare Entzündungen einschließlich retinaler Vaskulitis und/oder retinalem Gefäßverschluss können nach der ersten intravitrealen Injektion und zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Diese Ereignisse wurden häufiger zu Beginn der Behandlung beobachtet.

Basierend auf klinischen Studien traten diese Ereignisse bei weiblichen Patienten, die mit Brolucizumab behandelt wurden, häufiger auf als bei männlichen Patienten (z. B. 5,3 % bei Frauen gegenüber 3,2 % bei Männern in HAWK und HARRIER); auch bei Patienten japanischer Abstammung traten diese Ereignisse häufiger auf.

Bei Patienten, bei denen diese Ereignisse auftreten, sollte die Behandlung mit Brolucizumab abgebrochen und die Ereignisse umgehend behandelt werden. Patienten, die mit Brolucizumab behandelt werden und bei denen in der Vergangenheit eine intraokulare Entzündung und/oder ein retinaler Gefäßverschluss aufgetreten sind/ist (innerhalb von 12 Monaten vor der ersten Brolucizumab-Injektion), sollten engmaschig überwacht werden, da bei ihnen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer retinalen Vaskulitis und/oder eines retinalen Gefäßverschlusses besteht.

Während der Erhaltungstherapie soll das Intervall zwischen zwei Brolucizumab-Dosen nicht kürzer als 8 Wochen sein, da bei nAMD-Patienten, die in einer klinischen Studie alle 4 Wochen eine Erhaltungsdosis von Brolucizumab erhielten, häufiger intraokulare Entzündungen (einschließlich retinaler Vaskulitis) und retinaler Gefäßverschluss auftraten als bei Patienten, die in den pivotalen klinischen Phase-III-Studien alle 8 oder 12 Wochen eine Erhaltungsdosis von Brolucizumab erhielten.

***Intraokulare Drucksteigerung***

Eine vorübergehende Zunahme des intraokularen Drucks wurde innerhalb von 30 Minuten nach der intravitrealen Injektion von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF)-Inhibitoren, einschließlich Brolucizumab, beobachtet. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Brolucizumab darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei  $\geq 30$  mmHg liegt). Sowohl der intraokulare Druck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes müssen kontrolliert und bei Bedarf behandelt werden.

***Bilaterale Behandlung***

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Brolucizumab bei der gleichzeitigen Behandlung beider Augen wurden nicht untersucht.

***Immunogenität***

Da es sich um ein therapeutisches Protein handelt, besteht die Möglichkeit, dass Brolocizumab immunogen wirkt. Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie Symptome wie Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden am Auge, Verschlechterung einer bestehenden Augenrötung, Verschwommensehen oder vermindertes Sehvermögen, eine zunehmende Zahl kleiner Partikel in ihrem Sichtfeld oder erhöhte Lichtsensibilität entwickeln.

***Gleichzeitige Anwendung anderer anti-VEGF-Arzneimittel***

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Brolocizumab mit anderen anti-VEGF-Arzneimitteln am selben Auge vor. Brolocizumab sollte nicht gleichzeitig mit anderen Anti-VEGF-Arzneimitteln verabreicht werden (systemisch oder okular).

***Aussetzen der Behandlung***

Bei intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen sollte in folgenden Fällen die Behandlung unterbrochen und nicht früher als zum nächsten planmäßigen Termin fortgesetzt werden:

- Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (best corrected visual acuity, BCVA) um  $\geq 30$  Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehstärke;
- Einriss der Retina;
- subretinale Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder bei der die Größe der Blutung  $\geq 50$  % der gesamten betroffenen Läsion beträgt;
- durchgeführte oder geplante intraokulare Operation innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

***Retinaler Pigmentepitheleinriss***

Großflächige und/oder starke Abhebungen des retinalen Pigmentepithels stellen Risikofaktoren für die Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses nach einer Anti-VEGF-Therapie bei Patienten mit feuchter AMD dar. Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren zur Entwicklung retinaler Pigmentepitheleinrisse ist zu Beginn einer Brolocizumab-Therapie Vorsicht geboten.

***Rhegmatogene Netzhautablösung oder Makulaforamen***

Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamen Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung abgebrochen werden.

***Systemische Wirkungen nach intravitrealer Anwendung***

Systemische Nebenwirkungen, einschließlich nicht-okularer Blutungen und arterieller thromboembolischer Ereignisse, wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Inhibitoren gemeldet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Inhibition stehen können. Es liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von AMD-

und DMÖ-Patienten vor, die in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall, vorübergehende ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt innerhalb der letzten drei Monate aufweisen. Bei der Behandlung dieser Patienten sollte man Vorsicht walten lassen.

### ***Natriumgehalt***

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### ***Patientengruppen mit begrenzter Datenlage***

Für Diabetiker mit einem HbA1c-Wert von mehr als 10 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung mit Brolucizumab vor. Auch für Diabetiker mit unkontrolliertem Bluthochdruck gibt es keine Erfahrungen zur Behandlung mit Brolucizumab. Diese mangelnde Datenlage sollte vom Arzt bei der Behandlung dieser Patienten berücksichtigt werden.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Brolucizumab sowie nach Behandlungsende noch für mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

#### ***Schwangerschaft***

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Brolucizumab bei Schwangeren vor. Eine Studie an trächtigen Cynomolgus-Affen ergab keine Hinweise auf schädliche Wirkungen in Bezug auf die Reproduktionstoxizität. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor. Auch wenn die systemische Exposition von Brolucizumab nach okularer Anwendung sehr gering ist, besteht aufgrund des Wirkmechanismus ein potenzielles Risiko für die embryofetale Entwicklung. Deshalb darf Brolucizumab während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt die potenziellen Risiken für den Fötus.

#### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Brolucizumab in die Muttermilch übergeht. In einer Studie zur Reproduktionstoxizität an Cynomolgus-Affen wurde Brolucizumab weder in der Muttermilch noch im Serum von Säuglingen nachgewiesen. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, während der Behandlung mit Brolucizumab und bei Behandlungsende mindestens einen Monat nach der letzten Brolucizumab-Dosis nicht zu stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Brolucizumab verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der

Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### ***Fertilität***

Es wurden keine Studien zur Reproduktion oder Fertilität durchgeführt. Die VEGF-Inhibition übt nachweislich eine Wirkung auf die folliculäre Entwicklung, die Funktion des Gelbkörpers und die Fertilität aus. Aufgrund des Wirkmechanismus von VEGF-Inhibitoren besteht ein mögliches Risiko für die Fortpflanzungsfähigkeit bei Frauen.

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Aufgrund von vorübergehenden Sehstörungen infolge der intravitrealen Injektion und der damit einhergehenden Augenuntersuchung hat Brolucizumab einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex II sind regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports; PSURs) vorzulegen. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen (2).

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Anmerkung: Die in der Formatvorlage oben angegebene Überschrift entspricht dem Annex IID des EPAR (2). Dort ist Folgendes aufgeführt:

Die in Annex IID genannten Anforderungen beziehen sich auf die Durchführung der notwendigen, im vereinbarten Risk-Management-Plan (RMP) beschriebenen Pharmako-Vigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor dem Inverkehrbringen vereinbart der Zulassungsinhaber in jedem Mitgliedstaat mit der zuständigen nationalen Behörde das finale Schulungsmaterial.

Der Zulassungsinhaber stellt nach Rücksprache und in Übereinstimmung mit der zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedstaat, in dem Brolucizumab vermarktet wird, sicher, dass alle Augenkliniken, in denen Brolucizumab voraussichtlich eingesetzt wird, mit einer Patientenbroschüre, die auch als Audiodatei zur Verfügung gestellt wird und die folgende Kernelemente enthält, ausgestattet werden:

- Was sind eine neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration und ein diabetisches Makulaödem.
- Was ist Brolucizumab, wie wirkt es, wie wird es angewendet und was ist von der Behandlung zu erwarten.
- Was sind die Schritte nach der Behandlung mit Brolucizumab.
- Beschreibung der Risiken, einschließlich erhöhter Augeninnendruck, intraokulare Entzündungen, retinale Vaskulitis und/oder retinaler Gefäßverschluss, Netzhautablösung und Netzhaut einriss sowie Endophthalmitis und deren wichtigsten Anzeichen und Symptome; Anzeichen und Symptome einer Immunogenität.
- Empfehlungen zur Nachbeobachtung und erforderliche Untersuchungen: Nach der intravitrealen Injektion: Messung eines erhöhten intraokularen Drucks und Perfusion des Sehnervkopfes.
- Wann und wie sich der Patient umgehend an den Arzt wenden soll.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgende Tabelle listet die Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan (Version 8.1) (3).

Tabelle 3-28: Risikominimierungsmaßnahmen gemäß EU-Safety-Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen
<b>Bedeutende identifizierte Risiken</b>		
Intraokulare Entzündung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Follow-up-Checkliste Materialien zur Patientenaufklärung
Retinale Vaskulitis und/oder Gefäßverschluss	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Follow-up-Checkliste Materialien zur Patientenaufklärung Dadurch gesammelte Daten werden im Periodic Safety Update Report (PSUR) dargestellt
Endophthalmitis	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Vorübergehende Erhöhung des Augeninnendrucks	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
Netzhautablösung oder -riss	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Materialien zur Patientenaufklärung
<b>Bedeutende mögliche Risiken</b>		
Nicht-okulare Ereignisse (ATE, VTE und nicht-okulare Blutung und Bluthochdruck)	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine
<b>Fehlende Informationen</b>		
Sicherheit bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren.	Keine	Keine
Sicherheit (nicht-okular) nach bilateraler Behandlung	Risikobeschreibung in der Fachinformation und Packungsbeilage.	Keine

Bei allen oben genannten Risiken werden Routine-Pharmakovigilanz-Aktivitäten durchgeführt. Die Routine-Pharmako-Vigilanz-Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, die regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und

Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, die formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, die Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen (auch externen Sicherheitsdatenbanken) zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und die Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Anforderungen zur qualitätsgesicherten Anwendung bezüglich des Absetzens der Therapie, notwendiger Verlaufskontrollen und Gegenanzeigen sind in Abschnitt 3.4.1 angegeben und entsprechen den Vorsichtsmaßnahmen, wie sie in der Fachinformation enthalten sind. Die Dauer eines Therapieversuchs liegt im Ermessen des behandelnden Arztes.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die aktuelle Fachinformation zu Brolucizumab (1) sowie der Risk-Management-Plan (3) und die Annexe des EPAR (2) wurden der firmeneigenen Datenbank entnommen.

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
2. European Medicines Agency. Brolucizumab: EPAR - Product Information. 2022 [Zuletzt aktualisiert 06.04.2022; Zugriff 06.04.2022]. Abrufbar unter:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf).

3. Novartis. Brolucizumab - EU Safety Risk Management Plan, Version 8.1 (DME). 2022.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Intravitreale Medikamenteneingabe	Brolucizumab ist nur für die intravitreale Anwendung bestimmt (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja
2	Postoperative Behandlung	Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten die Patienten hinsichtlich einer Erhöhung des intraokularen Drucks überwacht werden. Eine geeignete Überwachung kann aus einer Kontrolle der Perfusion des Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Vorsorglich sollte eine sterile Ausrüstung zur Durchführung einer Parazentese bereitgehalten werden. (Abschnitt 4.2, Seite 1)	Ja
3	Funktionelle/morphologische Befundkontrolle	Danach kann der Arzt, basierend auf der Krankheitsaktivität, die anhand der Sehschärfe und/oder anhand morphologischer Parameter bestimmt wird, die Behandlungsintervalle individuell festlegen. (...)  Wenn die visuellen und morphologischen Parameter darauf hindeuten, dass der Patient von einer weiteren Behandlung nicht profitiert, sollte die Behandlung mit Brolucizumab unterbrochen werden. (Abschnitt 4.2, Seite 3)	Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Folgende Fachinformation wurde zugrunde gelegt: Brolucizumab (Beovu®); Stand: März 2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM-Katalog abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde der EBM-Katalog mit Gültigkeit zum ersten Quartal 2022 zugrunde gelegt (2).

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Nicht zutreffend.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Beovu® Injektionslösung in einer Fertigspritze. Beovu® Injektionslösung. Stand: März 2022. 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand: 1. Quartal 2022. 2022 [Zugriff 15.03.2022]. Abrufbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_1.\\_Quartal\\_2022.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2022.pdf).